

Pediyatrik Kistik Böbrek Hastalıkları

Cystic Kidney Diseases in Pediatrics

Ali Düzova

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediyatrik Nefroloji ve Romatoloji Ünitesi, Ankara

2007;16 (Ek / Supplement 1) 27-31

EDTA (European Dialysis and Transplantation Association) verilerine göre 1976-1989 yılları arasında, son dönem böbrek yetmezliği olan 2 yaşından küçük hastaların %7'sinde, 2-15 yaş arasındaki hastaların %10'unda polikistik böbrek hastalığı tanısı konulmuştur (1). NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study) kayıtlarında, böbrek nakli yapılan hastaların %3'ünde tanı polikistik böbrek hastalığıdır (2).

Çocukluk çağı polikistik böbrek hastalığı otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, glomerülökistik böbrek hastalığı, tüberöz skleroz ve diğer sendromları kapsamaktadır. Bu makalede öncelikle otozomal resesif polikistik böbrek hastalığının klinik bulguları gözden geçirilmiş ve ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, multistikistik displastik böbrek, tüberöz skleroz ve nefronofitiziye değinilmiştir.

Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı (OR-PBH)

Hastalığın insidansı 1/10 000-40 000 arasındadır (3). Cinsiyet, ırk ve etnik kökenin sıklık üzerine etkisi yoktur. Hastalığın geni 6. kromozomun kısa kolunda bulunur, PKHD1 (polycystic kidney hepatic disease 1) olarak adlandırılır. Bu genin ürünü fibrocystin (poliductin) olarak adlandırılan proteindir;

hastalığın oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır (4,5).

Hastalığın klinik belirtileri bebeklik, ergenlik veya erişkin yaşta ortaya çıkabilir; *in utero* (oligohidramnios, büyük böbrekler, kistler) tanı alan hastalar da vardır. Vakaların büyük kısmı genellikle bebeklik döneminde tanı alır (3). Karın içindeki kütleye bağlı doğum güçlüğü, karında kütle, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, oligürik akut böbrek yetmezliği, hipertansiyon, pulmoner yetmezlik, pulmoner hipoplazi, pnömotoraks, surfaktan eksikliği, pnömoni, mekonyum aspirasyon sendromu, persistan fetal dolaşım, Potter yüzü, hepatosplenomegali, hepatik fibroz hastalığın belirtileri olabilir.

Yenidoğan döneminde karında bilateral kütle, solunum sıkıntısı, oligohidramnios ve hipertansiyon OR-PBH'yi hatıra getirmelidir. Yenidoğan döneminde en önemli morbidite ve mortalite nedeni solunum yetmezliğidir; böbrek yetmezliğine bağlı ölüm nadirdir.

Yenidoğan döneminde hepatik tutulum mikroskopik olarak tüm vakalarda olsa da, %50-60 vakada klinik bulgu yoktur. Öte yandan hepatik bulguların ön planda olduğu bir grup hastaya ise geç çocukluk ve ergenlik döneminde, bazen kazara tanı konulmaktadır.

OR-PBH'de özgül USG bulgusu yoktur: normal veya artmış böbrek boyutu, korteks ve medulla ekojenitesinde artış, kortikomedüller ayırımının kaybolması, hepatomegali, karaciğer ekojenitesinin artması, portal hipertansiyon, kist, bilier duktus dilatasyonu görülür.

Böbreğin manyetik rezonans ile görüntülenmesi, manyetik rezonans kolanjiyo-pankreatografi safra kanalındaki dilatasyonu göstermede yararlı olabilir (3).

Yazışma Adresi: Dr. Ali Düzova

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediyatrik Nefroloji ve Romatoloji Ünitesi, Sıhhiye-Ankara

Tel: 0 (312) 309 42 32

Faks: 0 (312) 309 42 32

E-posta: aduzova@hacettepe.edu.tr

Yenidoğan döneminde tanı alan hastalar mekanik ventilasyon, devamlı venövenöz-hemofiltrasyon ve nefrektomi ile birlikte periton diyalizine ihtiyaç duyabilirler. İdrar konsantrasyon bozukluğu nedeni ile dehidratasyon kolay gelişebilir. Hipertansiyon, piyüri, idrar yolu infeksiyonu, hematüri, proteinüri, beslenme sorunları ve yaşamın ileri yıllarında karaciğer ile ilgili sorunlar ortaya çıkabilir. Varis kanaması, portal tromboz, hipersplenizm ve kolanjit yaşamı tehdit edici olabilir.

Capisonda ve arkadaşlarının bildirdiği, 1990-2000 yılları arasında tanı almış 31 vakalık seride tanı yaşı 0-14 yıl arasında değişmektedir (6). On yedi hastaya yenidoğan döneminde tanı konulmuştur, bunların %65'inde solunum yetmezliği gözlenmiş, 4 vaka ölümle sonuçlanmış, 13 vakanın yedisinde (%54) kronik böbrek yetmezliği gelişmiştir. Yaşamın ilk bir ayından sonra tanı konulmuş olan 14 hastanın ise 6'sında KBY gelişmiştir. Yirmi yedi hastanın %55'inde hipertansiyon, % 37'sinde portal hipertansiyon ortaya çıkmıştır (10/27).

Guay-Woodford ve arkadaşlarının yakın tarihli, çok merkezli çalışmasında, Kuzey Amerika'daki 34 merkezden 209 vakanın klinik özellikleri incelenmiştir (7). Bu çalışmada, histopatolojik veya USG bulgusunun olması ile; a) kardeş OR-PBH olması, b) bilier fibroz, c) anne ve babanın sağlıklı olması ve d) akrabalık olması özelliklerinden en az birinin varlığı OR-PBH tanı kriteri olarak kullanılmıştır. 1990 yılından önce tanı konulan vakaların (166 hasta) tanı yaşı 14 yıl iken, 1990 yılından sonra tanı konulan hastaların (43 hasta) tanı yaşı 5.4 yıl bulunmuştur. Prenatal tanı sıklığı birinci grupta %5.6, ikinci grupta %45.8 bulunmuştur. İkinci grupta vakalarda me-

kanik ventilasyon %40.5, kronik akciğer hastalığı %11.6, KBY %11.1 ve ölüm %21.7 sıklığında görülmüştür.

Adeva ve arkadaşlarının çalışmasında a) USG bulgusu, b) konjenital hepatik fibroz, c) kardeş öyküsü, d) OD-PBH ve nefronofitizi olmaması özelliklerinden en az üçünün olması OR-PBH tanı kriteri olarak kullanılmıştır (8). 1961-2004 yılları arasındaki Mayo Clinic, Rochester hastane kayıtları incelenerek 133 hasta incelenmiş, bu kriterleri karşılayan 65 hasta belirlenmiştir (OR-PBH, 10 izole hepatik fibroz). Bu vakalar tanı konulma yaşına göre gruplandırılmıştır; ileri yaşlarda tanı konulmuş hastaların daha çok hepatik sorunlarla başvurduğu ve bu grup hastaların yaşam kalım sürelerinin daha uzun olduğu dikkati çekmektedir (Tablo I, Tablo II).

Khan ve arkadaşlarının bildirdiği böbrek nakli yapılmış 14 OR-PBH hastasında, 14 yıllık izlem sonunda sağkalım 1. yılda %93, 5. yılda %86 bulunmuştur (9). Ölümün %80'i karaciğer komplikasyonlarına bağlı gelişmiş, portal hipertansiyon vakalarının %63'ünde gözlenmiştir.

Davis ve arkadaşları, 1987-2001 Kuzey Amerika verilerini incelediklerinde böbrek nakli yapılmış 203 OR-PBH hastasında nakil yapılma yaşının 8.5 ± 5.5 yıl, 7725 PBH dışı hastasında nakil yapılma yaşının 11.0 ± 5.2 yıl olduğunu göstermişlerdir (10). İki grup arasında akut rejeksiyon ve graft sağkalımı yönünden anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmıştır. PBH grubunda ölüm %6.9 ve sepsis ölüm nedenlerinin %64'ünü oluştururken, PBH dışı grupta ölüm sıklığı %6.5, ölüm nedeni infeksiyon (%32), kardiyopulmoner sorunlar (%16) ve kanser (%11) olarak sıralanmıştır.

Tablo I. OR-polistik böbrek hastalığı olan hastaların yaş gruplarına göre tanı anındaki özellikleri (8)

| | Tanı anında yaş | | |
|--------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | <1 yaş (n: 22) | 1-20 yaş (n: 23) | >20 yaş (n: 20) |
| İzole hepatik fibroz | 0 | 4 | 6 |
| Büyük böbrek | 15 | 8 | 4 |
| Hipertansiyon | 9 | 7 | 7 |
| Kronik böbrek yetmezliği | 3 | 1 | 2 |
| Proteinüri | 5 | 5 | 13 |
| Hepatomegali | 9 | 9 | 7 |
| Splenomegali | 7 | 9 | 8 |
| Varis kanaması | 0 | 6 | 2 |
| Kolanjit | 0 | 2 | 3 |

Tablo II. OR-polikistik böbrek hastalığı olan hastaların yaş gruplarına göre klinik seyirleri (8)

| | Tanı anında yaş | | |
|-----------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | <1 yaş (n: 17) | 1-20 yaş (n: 16) | >20 yaş (n: 17) |
| İzole hepatik fibroz | 0 | 2 | 6 |
| Büyük böbrek | 9 | 7 | 4 |
| Hipertansiyon | 7 | 4 | 6 |
| Kronik böbrek yetmezliği | 8 | 3 | 3 |
| Son dönem böbrek yetmezliği | 6 | 1 | 1 |
| Varis kanaması | 6 | 8 | 6 |
| Kolanjit | 1 | 4 | 5 |
| Ölüm | 6 | 4 | 2 |
| 20 yıl sağkalım | %36 | %80 | %88 |

OR-PBH'nin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıkların listesi oldukça uzundur (3). Bunların başlıcaları OD-PBH, mültikistik displastik böbrek, tüberöz skleroz ve juvenil nefronofitizidir.

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

Çocukluk çağında OD-PBH, yenidoğan döneminde OR-PBH'den ayırt edilemeyen şekilde ortaya çıkabilir veya asemptomatik vakalarda renal ultrasonografi ile saptanabilir (3). Hipertansiyon, USG'de asimetrik renal kistler, karında kütle, makroskopik hematüri, piyüri, idrar yolu infeksiyonu, abdominal veya inguinal herni, karaciğer, pankreas, over kisti, intrakranial-anevrizma, mitral valv prolapsusu OD-PBH'ni düşündürmelidir. Çocukluk çağında SDBY nadirdir, konsantrasyon bozukluğuna bağlı poliüri, polidipsi görülür.

Aile öyküsünün olmaması, neonatal başlangıç, çocuklukta KBY, portal hipertansiyon ve kolanjit varlığında OR-PBH; aile öyküsünün olması, asemptomatik hastalık, unilateral kistler, hematüri, idrar yolu infeksiyonu, ekstrarenal kistler ve serebral anevrizma varlığında ise OD-PBH düşünülmalıdır,

Mültikistik Displastik Böbrek

1/4000 sıklıkta görülür; unilateral ve daha az sıklıkta sınırlı veya bilateral hastalık olabilir (11). Hastalarda vezikoüreteral reflü sıktır (%25). DMSA ile mültikistik displastik böbreğin non-fonksiyone olduğu gösterilir.

Hastaların Wilms tümörü ve hipertansiyon yönünden risk altında olduğu düşünülmektedir. Ancak

Tablo III. OR-polikistik böbrek hastalığında ayırıcı tanı

Kistik hastalıklar

- OD-polikistik böbrek hastalığı
- Glomerülokistik hastalık

Konjenital ve herediter hastalıklar

- Tüberöz skleroz
- Mültikistik displastik böbrek
- Nefronofitizi
- Glikojen depo hastalığı
- Konjenital nefroz

Sendromlar

- Meckel-Gruber sendromu
- Kondrodizplaziler
- Ivemark sendromu
- Bardet-Biedle sendromu
- Zellweger serebrohepatorenal sendrom
- Beckwith-Wiedemann sendromu
- Trizomi 9 ve 13

Neoplaziler

- Nefroblastomatozis
- Lenfoma, lösemi
- Bilateral Wilms tümörü

Diğer

- Piyelonefrit
- Glomerülofrit
- Radyo-kontrast nefropatisi
- Bilateral renal ven trombozu

yakın tarihli bir meta-analizde, 26 çalışma ve 1041 hasta değerlendirildiğinde, bunların hiçbirinde Wilms tümörü gelişmediği görülmüştür (12).

Rabelo ve arkadaşları 1989-2002 yılları arasında, 43 hastayı, prospektif olarak izlemiştir (13). İzlem süresi 42 ay (12-156) olan bu çalışmada, 2 hastada hipertansiyon görülmüştür. Kompansatris hipertrofi için geçen süre ortanca değer olarak 30 ay (15-45), tam involüsyon için gerekli zaman ortanca değer olarak 122 ay (86-158) bulunmuştur.

Bu veriler ışığında rutin olarak nefrektomi önerilememektedir. Ancak laparoskopik nefrektomi uygulaması ile bu hastaların uzun süre izlenmelerinin aile ve hasta üzerinde yarattığı kaygının önüne geçilebileceği savunulmaktadır (14).

Tüberöz Skleroz

Ayrıncı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardan biri de tüberöz sklerozdur. Otozomal dominant bir hastalıktır. Hastalığın prevalansı 1/11 000'dir (15). Sorumlu genler TSC1 (9q34, hamartin), TSC2 (16p13.3, tuberin) olarak adlandırılırlar.

Hastalıkta mental retardasyon, epilepsi, kortikal tüber, subependimal nodül, deride makül, anjiyofibrom, unguall fibrom, göz bulguları, kardiyak rabdomiyom görülür. Çocukluk çağındaki vakaların %80'inde 10 yaşından sonra renal tutulum görülür: böbrekte anjiyomiyolipom (%75-80), kist (%17) ve renal hücreli kanser (16). Embolizasyon, parsiyel nefrektomi, rapamisin tedavileri uygulanabilir (17).

Nefronofitizi-Medüller Kistik Böbrek Hastalığı

Bu hastalık kompleks tübüler hücre atrofisi, kist, bazal membran düzensizliği ile karakterizedir (18). Otozomal resesif ve dominant olarak ikiye ayrılır. Nefronofitizi resesif, medüller kistik böbrek hastalığı dominant geçiş gösterir.

Nefronofitizide sinsi başlangıçlı kronik böbrek yetmezliği dikkat çeker. Dört-altı yaşlarında poliüri, polidipsi, sekonder enüresis vakaların %80'inde vardır (18). Anemi ve büyüme geriliği sonra ortaya çıkar ve belirgindir. USG'de böbrek boyutu normal veya azalmış olabilir; azalmış kortikomedüller ayırımı, kortikomedüller bölgede kist ve artmış ekojenite dikkati çeker. Ekstrarenal bulgular görülebilir; retinitis pigmentosa, nistagmus, miyopi, optik sinir atrofi, şaşılık, hepatik fibroz, kemik defektleri, ataksi.

Medüller kistik böbrek hastalığı 20'li yaşlarda SDBY'ye neden olur, hiperürisemi ve gut dışında

ekstrarenal bulgular yoktur.

Polikistik böbrek hastalığı ayrıncı tanısında ipuçları dikkatle değerlendirilmelidir. Mültikistik displastik böbrek sporadiktir; OR-PBH, nefronofitizi resesif; OD-PBH, tüberöz skleroz ve medüller kistik böbrek hastalığı dominant geçiş gösterir. Hastanın başvuru yaşı, başvuru yakınmaları, aile öyküsü, eşlik eden fizik muayene bulguları, görüntüleme bulguları, anne ve babanın böbrek ve karaciğer ultrasonografileri, renal biyopsi tanıda yararlı olabilir. Genetik çalışmalar ile kesin tanı konulup genetik danışma verilebilir. Bu hastalıkların kesin tedavisi yoktur. Destek tedavisi ve renal replasman tedavileri uygulanır, varsa diğer organ bozuklukları tedavi edilir.

Kaynaklar

1. Broyer M, Chantler C, Donckerwolcke R, Ehrich J, Rizzoni G, Schärer K. The pediatric registry of the European Dialysis and Transplantation Association: 20 yerar' experience. *Pediatr Nephrol* 1993;7:758-768.
2. Seikaly M, Ho PL, Emmett L, Tejani A. The 12th annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: renal transplantation from 1987 through 1998. *Pediatr Transplantation* 2001;5:215-231.
3. MacRae Dell K, McDonald RA, Watkins SL, Avner ED. Polycystic kidney disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds.). *Pediatric Nephrology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp. 675-699.
4. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002;30:259-269.
5. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, et al. PKHD1, the polycystic kidney hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am J Hum Genet* 2002;70:1305-1317.
6. Capisonda R, Phan V, Traubuci J, Daneman A, Balfe JW, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: outcomes from a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2003;18:119-126.
7. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: The clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003;111:1072-1080.
8. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Medicine* 2006;85:1-21.
9. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Matas AJ, Chaver B. Morbidity from congenital hepatic fibrosis after renal transplantation for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Transplant* 2002;2:360-365.
10. Davis ID, Ho M, Hupertz V, Avner ED. Survival of child hood polycystic kidney disease following renal transplantation: The impact of advanced hepatobiliary disease. *Pediatr Transplantation* 2003;7:364-369.
11. Gordon AC, Thomas DFM, Arthur RJ, Irving HC. Multicystic dysplastic kidney: is nephrectomy still appropriate. *J Urol* 1988;140:1231-1234.
12. Narchi H. Risk of Wilms' tumour with multicystic kidney dis-

- case: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:147-149.
13. Rabelo ELS, Oliveira EA, Diniz JSS, et al. Natural history of multicystic kidney conservatively managed: a prospective study. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1102-1107.
 14. Kaneko K, Yamashiro Y, Yamataka A, Miyano T. Nephrectomy for multicystic dysplastic kidneys: a new therapeutic option. *Pediatr Nephrol* 2005;20:690-691.
 15. O'Callaghan FJK, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet* 1998;351:1490.
 16. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998;160:141-145.
 17. Henske EP. Tuberous sclerosis and the kidney; from mesenchyme to epithelium and beyond. *Pediatr Nephrol* 2005;20:854-857.
 18. Hildebrandt F. Nephronophthisis-medullary cystic kidney disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds.). *Pediatric Nephrology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp. 665-673.