

# *Situs Inversus*, Polikistik Böbrek Hastalığı, Oksipital Ensefalosel

İncim BEZİRCİOĞLU<sup>1</sup>, Mine TUNAKAN<sup>2</sup>, Ayşegül İNCE<sup>1</sup>, Ayşe Merve BİÇER<sup>1</sup>, Ali BALOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinics, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>Atatürk Training and Research Hospital, Pathology Clinic, İzmir, Turkey

Received 21 July 2007; received in revised form 01 January 2008; accepted 15 February 2008;  
published online 12 June 2008

## Abstract

### The Fetus with *Situs Inversus*, Polycystic Kidney Disease, Hepatic Fibrosis, and Occipital Encephalocel

Disturbances of the normal asymmetric placement of organs, such as *situs ambiguous* or *situs inversus*, have been defined as laterality defects. The phenotypes of which included the association of laterality defects with renal-hepatic-pancreatic dysplasia, and with midline anomalies were reported. Defects of laterality frequently are associated with midline anomalies, which both result from a disturbance of pattern formation during blastogenesis. The combination of dysplastic kidney, pancreas and liver or autosomal recessive polycystic kidney and hepatic fibrosis could be explained by a common error of histogenesis. We presented the case of *situs inversus totalis*, polycystic kidney disease, hepatic fibrosis, and occipital encephalocel who diagnosed and terminated in 15<sup>th</sup> weeks of gestation antenatally. These disorders are a group of anomalies affecting fetus in similar embryological periods and arising from similar gene defects. In the presence of one of the disorders, the others should be investigated. Most of the disorders are manifested by cystic kidney and oligohydramnios, the pathology may be diagnosed by prenatal ultrasound examination.

**Keywords:** *situs inversus*, polycystic kidney disease, encephalocele, hepatic fibrosis

## Özet

*Situs inversus* veya *situs ambiguous* gibi organların normal asimetric yerleşiminin bozulması lateralizasyon defekti olarak tanımlanır. Lateralizasyon defektleri ile birlikte renal hepatik-pankreatik displazi ve orta hat defektlerini kapsayan fenotipler bildirilmiştir. Lateralizasyon defektleri sıklıkla orta hat defektleri ile birlikte, her ikisi de blastogenezis sırasındaki oluşum dizisinde bir bozukluktan kaynaklanmaktadır. Displastik böbrek, pankreas ve karaciğer veya otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı ve hepatik fibroz ortak bir histogenez hatasıyla açıklanabilir. Burada antenatal dönemde 15. gebelik haftasında tanı konularak sonlandırılan *situs inversus totalis*, polikistik böbrek hastalığı, oksipital ensefalosel, hepatik fibroz olgusu sunuldu. Bu bozukluklar; benzer gen bölgelerindeki defektlerden kaynaklanan, benzer embriyolojik dönemlerde fetüsü etkileyen bir grup anomalidir. Birinin varlığında diğerleri araştırılmalıdır. Kistik böbrek ve oligohidramnios gösteren bozuklukların çoğunda patoloji prenatal ultrasonografi ile tanınabilir.

**Anahtar sözcükler:** *situs inversus*, polikistik böbrek hastalığı, ensefalosel, hepatik fibrozis

## Giriş

İnsan vücudunun çoğu kısmı sagittal plana göre simetrik olarak düzenlenmiştir. Mide, kalp ve büyük damarlar, akciğer,

karaciğer, safrakesesi ve safra yolları, gastrointestinal sistem ve dalak gibi asimetric organlar ise gelişimlerine orta hat yapıları olarak başlar, daha sonra lateralize olurlar. Bu organların olağan pozisyonu *situs solitus*, ayna görüntüsü şeklindeki karşısı *situs inversus* olarak adlandırılır (1).

**Corresponding Author:** Dr. İncim Bezircioğlu  
1420 Sok. No: 110/5, Alsancak 35220 İzmir, Türkiye  
**Phone** : +90 232 465 32 34  
**GSM** : +90 532 293 14 10  
**E-mail** : drincimbezircioglu@yahoo.com

*Situs inversus* 8000 ile 25 000 canlı doğumda bir görülür. Çoğu sporadik olmakla beraber %20-25 kadarında Mendelyen kalıtım özellikleri öne sürülmektedir. Akraba evliliklerinde

rastlanma sıklığı artmaktadır. Özellikle ailesel olgularda, multipl orta hat defektleri, iskelet sistemi, santral sinir sistemi, gastrointestinal ve genitouriner sistem, kardiyovasküler sistem anomalileri eşlik edebilmektedir (2).

Burada antenatal dönemde 15. gebelik haftasında tanı konularak sonlandırılan *situs inversus totalis*, polikistik böbrek hastalığı, oksipital ensefalosel, karaciğerde konjenital hepatik fibrozis saptanan olgu sunuldu.

## Olgu Sunumu

Yirmi üç yaşında gravida 3, parite 2, yaşayan 1 çocuğu olan hasta, ilk kez 15. gebelik haftasında polikliniğimize başvurdu. Olgunun daha önce hiç antenatal muayenesi yapılmamıştı. Anamnezinde ikinci gebeliğinde meningomiyelozelli bebek doğurduğu, bebeğini erken neonatal dönemde kaybettiği,



**Resim 1.** Ultrasonografide her iki böbrek iri yapıda olup fetal abdomeni tamamen doldurmaktadır.



**Resim 2.** Oksipital ensefalosel ve talipes ekinovarus deformitesi olan kurbağa karnı görünümünde kız fetüs.

otopsi yapılmadığı saptandı. Birinci derece akraba evliliği mevcut olan hastada herhangi bir sistemik hastalık saptanmadı.

Obstetrik ultrasonografisinde; fetal kraniumun oksipital bölgesinde ensefalosel mevcut olduğu, her iki böbreğin iri yapıda olup fetal abdomeni tamamen doldurduğu (Resim 1), çok sayıda kist içerdiği, her iki ayakta ekinovarus deformitesi ve oligohidramnios varlığı saptandı.

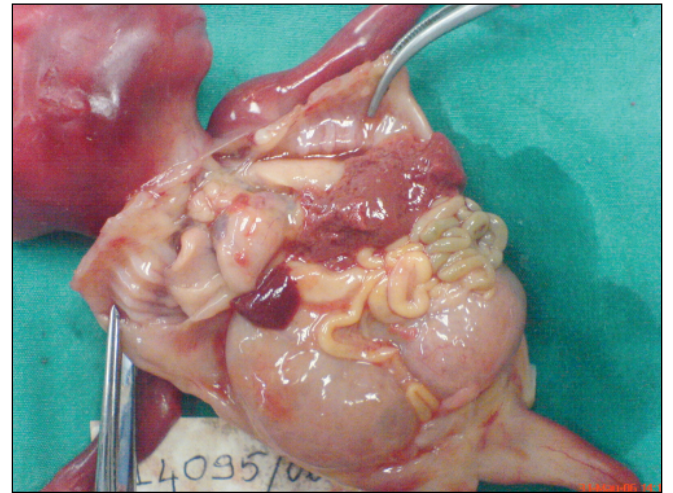
Fetal biyometrik ölçümler 15 hafta ile uyumlu bulundu. Olgu Perinatoloji Konseyi'ne sunuldu, multipl fetal anomali nedeniyle amniyosentez yapılması ve aileye terminasyon önerilmesine karar verildi. Aile amniyosentez yapılmasını kabul etmedi, gebelik 15. gebelik haftasında sonlandırıldı. Tahliye sonrasında yapılan incelemede 145 gram ağırlığında, baş-topuk uzunluğu 17 cm, oksipital ensefalosel, bilateral talipes ekinovarus deformitesi olan kurbağa karnı görünümünde kız fetüs saptandı (Resim 2).

Ebeveynler situs yönünden araştırıldı, her ikisinde de *situs solitus* saptandı.

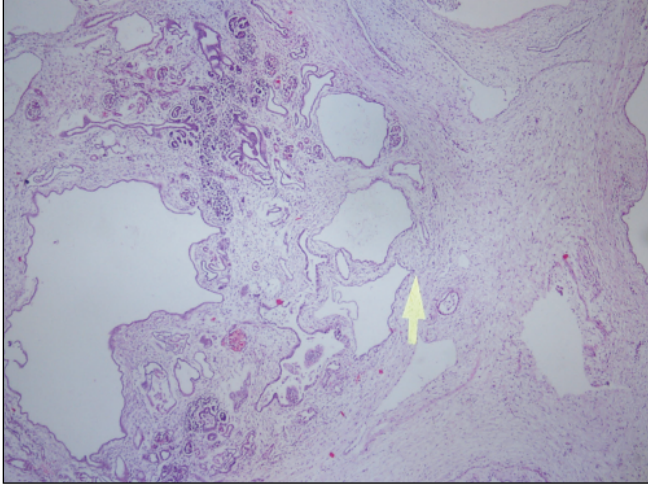
## Otopsi bulguları

Göğüs boşluğu açıldığında sol akciğerin 3, sağ akciğerin 2 loblu olduğu görüldü. Akciğerler şiddetli şekilde hipoplastik, alveoller gelişmemiş, duktus görünümünde, bronko arteriyel bağlantılar sol tarafta izlendi. Kardiyovasküler sistemde dekstrokalardi saptandı. Aortik ark sağ tarafta ve dallanmalar ayna imajı görünümdeydi.

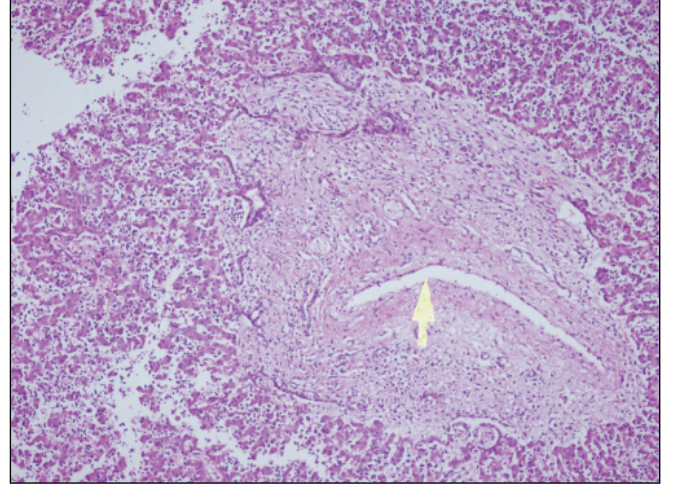
Karın boşluğu açıldığında; karaciğerin sol, dalağın sağ yerleşimli olduğu, mide küçük kurvaturunun sola dönük, inen kolonun sağda olduğu, her iki böbreğin nerdeyse tüm batını kaplayacak kadar büyük olduğu izlendi (Resim 3).



**Resim 3.** Toraks ve abdomen açıldığında; karaciğer ve midenin sol, dalağın ve inen kolonun sağ yerleşimli olduğu, her iki böbreğin nerdeyse tüm abdomeni kapsayacak kadar büyük olduğu görülmektedir.



**Resim 4.** Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (H&E, x100). Patolojik olarak otozomal resesif polikistik böbreklerde renal tübüllerde anormal proliferasyon ve kistik dilatasyon, otozomal dominant polikistik böbreklerde ise hem tübül hem nefronlarda kistik dilatasyon saptanmaktadır.



**Resim 5.** Karaciğerde yaygın ektramedüller hepatopoez ve duktal plate malformasyonu (H&E, x100).

Böbreklerin dış yüzeyi polikistik görünümde, kesit yüzeyi bal peteği görünümünde izlendi. Yapılan mikroskopik incelemede böbreklerde toplayıcı kanalların belirgin dilate görünümde olduğu, interstisyel dokunun arttığı ve arada glomerüllerin mevcut olduğu görüldü (Resim 4). Karaciğerde yaygın ektramedüller hematopoez ve duktal plate malformasyonu (erken dönemde konjenital hepatik fibröz) izlendi (Resim 5). Dalak ve pankreas mikroskopik olarak olağan görünümdeydi. Eksternal genital sistem normal dişi, uterus, over ve tubalar makroskopik ve mikroskopik incelemede normaldi. İskelet sisteminin radyolojik incelemesinde kemiklerin sayısı ve yerleşimleri olağandı. Sağda belirgin bilaterale talipes ekinovarus gözlemlendi.

## Tartışma

Erken blastogenezis döneminde tüm embriyo tek bir morfo-genetik ünit olarak temsil edilir. Gastrulasyonun başlangıcındaki en önemli olaylar mezoderm ve orta hattın oluşumudur. Bu dönemde gelişen dismorfogenetik bir reaksiyon füzyon, lateralizasyon, segmentasyon gibi temel blastogenezis olaylarından bir veya daha fazlasını etkileyebilir. Erken blastogenezis dönemine özgü defektlerle ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda füzyon, lateralizasyon, segmentasyon ve normal vücut asimetrisiyle ilgili defektlerin birlikteliği gösterilmiştir (3).

Omurgalılarda yapılan çalışmalarda sol sağ asimetrisinin oluşumu ve korunmasında orta hat yapılarının önemi ve sol-sağ asimetrisiyle ilişkili genler ortaya konmuştur. Bu genlerin çoğu embriyoda orta hatta eksprese edilirler. Orta hattaki anomalilerin bu genlerin ekspresyonunu değiştirerek lateralizasyonu bozabileceği ya da bu genlerin ekspresyonunun değişmesinin orta hat anomalilerine neden olabileceği öne sür-

rülmüştür. Embriyonik gelişimin belli evresinde orta hat, moleküler sinyallerin yayılmasına fiziksel bir bariyer görevi taşıyor olabilir (4).

*Situs inversus* ve *situs ambiguus*un bazı ailelerde tekrarlama-sı nedeniyle Mendelyen modeller ve lateralizasyondan so-rumlu genetik mekanizmalar araştırılmıştır. İnsanda laterali-zasyonu belirleyen pek çok gen bulunduğu, bunlardan birinin mutasyonu ile Mendelyen kalıtılan lateralizasyon defekt-lerinin gelişebileceği kabul edilmektedir. Değişik yazarlar tarafından otozomal dominant, resesif ve X'e bağlı resesif kalıtım paternleri rapor edilmiştir (3,4).

Olgumuzda, akraba evliliği bulunması ve önceki gebeliğinde orta hat defektli bir bebek doğurması Mendelyen kalıtılan bir defekt olabileceğini düşündürmektedir.

Lateralizasyonu kontrol eden genlerin identifikasyonu üzeri-ne kurbağa, tavuk, fare, sıçan gibi hayvanlarla çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda lateralizasyonun belirlenmesiyle ilgili CRYPTIC gen ve Hensen nod bölgeleri tanımlanmıştır (5). Bu gen bölgelerinde blastogenezis döneminde gerçekleşen teratojen maruziyetinin mutasyona neden olabileceği olasılığı üzerinde durulmaktadır. Çevresel faktörlerden en çok, diyabet ve retinoik asit maruziyeti suçlanmıştır (2). Sunulan olgu-da bilinen teratojen maruziyeti ve diyabet bulunmamaktadır.

Sol-sağ asimetrisinin bozulduğu deneysel çalışmalarda, bek-lenenden daha fazla kalp ve orta hat defektli geliştiği gösteril-miştir (6). İnsanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sol-sağ asimetisi bozulan lateralizasyon defektli bireylerde konjenital orta hat defektleri ve kardiyovasküler anomalile-rin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (3,4,7). Martinez-Fri-as ve arkadaşları, lateralite defektli olan bireylerin %15-

50'sinde başka defeklerinde olduğunu, en sık eşlik eden defektlerin orta hat defektleri olduğunu ortaya koymuştur (3).

Total *situs inversus* ile birlikte kistik renal displazi, intrahepatik biliyer disgenezis, pankreatik kistler, intestinal fibrozis olguları yayımlanmıştır. Yine total *situs inversus* ve renal pankreatik displazi ile birlikte kondoektodermal displazi, kısa kosta-polidaktili sendromları yayımlanmıştır (8).

Konjenital hepatik fibrozis olgularının %50'sinden fazlasında değişik ağırlıkta otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı bulunmaktadır. Bu ilişki %30 sporadik, %70 ailesel olarak gösterilmiştir. Ancak yayımlanmış konjenital hepatik fibrozis ile birlikte otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olguları da bulunmaktadır (9).

Meckel Grubel sendromu otozomal resesif geçişli, ensefalosel, polidaktili ve polikistik böbrekle karakterize bir hastalıktır. Fenotipik varyasyonları ve konjenital kalp hastalıkları, genital defektler ve karaciğer fibrozisi ile birlikteliği bildirilmektedir (10,11). Meckel Grubel sendromunun klasik triadını tamamlama da sunulan olgu, karaciğer fibrozisi, polikistik böbrekleri ve oksipital ensefaloseli ile bu sendromu da akla getirmektedir.

Ellis-van Creveld, Jeune ve Ivemark gibi sendromlarda *situs inversus* ile birlikte renal-hepatik-pankreatik displaziler tanımlanmıştır (12). Yayımlanan olgu sunumlarında bu sendromların iç içe geçtiği izlenmektedir.

Burada sunulan olguda, otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, hepatik fibrozis, *situs inversus* ve ensefalosel birlikteliği; yayımlanan sendromların hiçbirine uymamakta, hepsinin ortasında yer almaktadır. Bu bozukluklar benzer

gen bölgelerindeki defektlerden kaynaklanan, benzer embriyolojik dönemlerde fetüsü etkileyen bir grup anomalidir. Birinin varlığında diğerlerini araştırmak, bu olguların tanısına yardımcı olacaktır. Bu olgular üzerine yapılacak genetik araştırmaların patogenezin ortaya konmasında faydası olacaktır.

## Kaynaklar

1. Lim JSL, McCrindle BW, Smallhorn JF et al. Clinical features, management, and outcome of children with fetal and postnatal diagnoses of Iso-merism syndromes. *Circulation* 2005;112:2454-61.
2. Aylsworth AS. Clinical aspects of defects in the determination of laterality. *Am J Med Genet* 2001;101:345-55.
3. Martinez-Frias ML, Frias JL. Primary developmental field. III: Clinical and epidemiological study of blastogenetic anomalies and their relationship to different MCA patterns. *Am J Med Genet* 1997;70:11-5.
4. Morelli SH, Young L, Reid B et al. Clinical analysis of families with hearth, midline, and laterality defects. *Am J Med Genet* 2001;101:388-92.
5. Bartram U, Wirbelauer J, Speer CP. Heterotaxy syndrome-asplenia and polysplenia as indicators of visceral malposition and complex congenital heart disease. *Biol Neonate* 2005;88:278-90.
6. Bisagrove BW, Esner JJ, Yost HJ. Multiple pathways in the midline regulate concordant brain, hearth, and gut left-right asymmetry. *Development* 2000;127:3567-79.
7. Gilbert-Barness E, Debich-Spicer D, Cohen MM et al. Evidence for the "Midline" Hypothesis in associated defects of laterality formation and multiple midline anomalies. *Am J Med Genet* 2001;101:382-7.
8. Balci S, Bostanoglu S, Altinok G et al. New syndrome?: Three sibs diagnosed prenatally with *situs inversus totalis*, renal and pancreatic dysplasia, and cysts. *Am J Med Genet* 2000;90:185-7.
9. Lipschitz B, Berdon WE, Defelice AR et al. Association of congenital hepatic fibrosis with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Radiol* 1993;23:131-3.
10. de Silva MV, Senanayake HM. Fibrosis of the liver in the Meckel Grubel syndrome. *Indian Pediatr* 2001;38:1325-6.
11. Kuroda N, Ishiura Y, Kawashima M et al. *Pathol Int* 2004;54:57-62.
12. Brueton LA, Dillon MJ, Winter RM. Ellis-van Creveld syndrome, Jeune syndrome, and renal-hepatic-pancreatic dysplasia: separate entities or disease spectrum? *J Med Genet* 1990;27:252-5.



**Online manuscript  
submissions and  
peer review  
(JournalAgent)**

Available at  
**J Turkish German Gynecol Assoc**  
**www.jtgga.org**

[www.journalagent.com](http://www.journalagent.com)