

İmmünesupresif Tedavi Altındaki bir Myastenia Gravis Hastasında Nefrotik Sendrom

Nephrotic Syndrome in a Patient with Myastenia Gravis Under Immunosuppressive Therapy

ÖZ

Timoma ve Miyastenia Gravis sıklıkla beraber görülebilse de timoma ile nefrotik sendrom birlikteliği nadirdir. Biz burada; Miyastenia Gravisli ve timektomi öyküsü olan 56 yaşındaki bir olguda, immünesupresif tedavi almakta iken 3 yıl sonra gelişen nefrotik sendrom olgusunu sunuyoruz. Patogenezi net bilinmemekle beraber T hücre fonksiyon bozukluğu ve sitokinlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Timoma, Miyastenia gravis, Nefrotik sendrom

ABSTRACT

Thymoma and myasthenia gravis are frequently associated, However, the nephrotic syndrome has been observed rarely in association with a thymoma. We report a 56-year-old patient with a history of thymectomy 3 years ago and myasthenia gravis who developed nephrotic syndrome under immunosuppressive treatment. The pathogenesis is not clear and the role of a disorder of T-cell function and of circulating cytokines is discussed.

KEY WORDS: Thymoma, Myastenia gravis, Nephrotic syndrome

Savaş SİPAHİ¹
Özkan GÜNGÖR²
Selçuk YAYLACI³
Ahmet Bilal GENÇ³
Hakan DEMİRCİ³
Mustafa Volkan DEMİR³
Ali TAMER³

- 1 S.B. Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye
- 2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
- 3 S.B. Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Sakarya, Türkiye

GİRİŞ

Miyastenia Gravis (MG) istemli kasların tekrarlayan aktivitesi ile artan, dinlenmekle ve antikolinesteraz ilaçlarla kısmen veya tamamen düzelen anormal kas yorgunluğu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda MG insidansının 4-15 kişi/milyon-yıl, prevalansının ise 45-150/milyon arasında değiştiği bildirilmiştir (1). Otuzlu ve kırklı yaşlarda kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekte iken, yaş ilerledikçe kadın ve erkekte benzer oranda görülmektedir (2). Çoğu hastada semptomlar otuzlu yaşlarda başlamakta ve tedavi altına alınmadığında artarak ilerlemektedir. MG'in medikal tedavisi antikolinesteraz ajan kullanımını, immünoterapiyi (kortikosteroid, azatiyopurin, immünooglobulin) ve plazmaferezi içermektedir (3). MG'in medikal tedavisinin yanında cerrahi tedavisi de önem arz etmektedir.

MG'li hastaların %10'unda timoma, %70'inde ise timus hiperplazisi gözlenmektedir (4). Özellikle erkeklerde yüksek oranda timoma ile birliktelik mevcuttur. Timoma sıklıkla asemptomatik seyretmekle beraber erişkinlerde timektomi sonrası hastalarda iyileşme saptandığından aslında MG'in nedeni olabileceği de ileri sürülmektedir (5).

MG'li hastalarda böbrek hastalığı da gelişebilmektedir. Altta yatan nedenin otoimmün bir olay olup olmadığı bilinmemektedir. Takip edilen bir seride MG hastalarında %1,7 oranında nefrotik sendrom birlikteliği bildirilmiştir (6).

Bu yazıda, daha önce timoma nedeniyle opere edilmiş olan MG'li bir olguda, immünesupresif tedavi altındayken ortaya çıkan nefrotik sendrom tablosunun tanısı, tedavisi ve izlem süreci ülkemizde nadir görülen bir durum olması nedeniyle sunulmuştur.

Geliş Tarihi : 16.02.2011

Kabul Tarihi: 29.03.2011

Yazışma Adresi:

Savaş SİPAHİ

S.B. Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

Tel : 0 264 275 10 10

E-posta : savassipahi@yahoo.com

OLGU

56 yaşında kadın hasta 2 aydır devam eden halsizlik, tüm vücutta şişlik yakınmalarıyla nefroloji polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde 10 yıldır süregelen astım bronşiyale ve hipertansiyonu mevcuttu. Bunun yanında, 3 yıl önce uyku bozukluğu nedeniyle takip edilirken entübasyon gerektirecek düzeyde solunum yetersizliği ortaya çıktığı ve yapılan tetkiklerinde anti asetilkolin reseptör antikoru pozitif (11,4 nmol/l, pozitiflik sınırı 0,5 nmol/l) saptanması üzerine MG tanısı aldığı öğrenildi. MG ile timoma birlikteliği tanımlandığından tarama amaçlı yapılan toraks tomografisinde mediastende 10x8x1 cm çapında kitle saptanması üzerine cerrahi girişimle biyopsi alınmış, sonucun kapsül ve çevre doku invazyonu göstermeyen timoma ile uyumlu olması nedeniyle hasta opere edilmiş. 3 yıldır MG'ye yönelik olarak günde 8 mg prednisolon, 360 mg piridostigmin ve 100 mg azatiyopirin alan hasta hipertansiyon nedeni ile ek olarak 160 mg/gün valsartan kullanmaktaydı.

Poliklinikteki fizik muayenesinde vücut ağırlığı 105 kg, kan basıncı 110/70 mmHg olup, yaygın ödem mevcuttu. Hipoalbuminemi (serum albumin: 0.9 gr/dl), nefrotik düzeyde proteinüri (24 saatlik idrarda 26 gram/gün protein), hiperkolesterolemi (Kolesterol 506 mg/dl, Trigliserit 315 mg/dl, LDL 391 mg/dl ve HDL 52 mg/dl) ve böbrek yetmezliği (üre 84 mg/dl, kreatinin 1.8 mg/dl) bulguları olan hastaya nefrotik sendrom tanısı ile böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopside mezengial genişleme, mezengial hücre artışı, fokal bazal membran kalınlaşması görüldü ve bulgular mezengioproliferatif glomerülonefrit ile uyumluuydu. Eş zamanlı diğer laboratuvar tetkiklerinde sodyum 142 meq/l (135-145), potasyum 3.7 meq/l (3,5-5) ve hemoglobini 8,3 g/dl idi. Diğer tetkiklerinde özellik yoktu.

Biyopsi sonucuna göre, hasta hastaneye yatırıldı ve prednisolon dozu artırılarak 1mg/kg/güne çıkıldı. Klinik bulgular stabil olunca taburcu edilen olgunun 1. ay kontrolünde; arteriyel kan basıncı 120/80 mmHg, vücut ağırlığı 85 kg idi ve minimal pretibial ödemi mevcuttu. Tetkiklerinde; Üre: 36 mg/dl, Kreatinin: 0.9 mg/dl, Na: 134 meq/l, K: 3.93 meq/l, Albumin: 1.4gr/dl, Hb: 12.4 g/dl, 24 saatlik idrarda 10 gram proteinüri izlendi. 9. ay kontrollerinde ise üre ve kreatinin değerleri normal sınırlarda seyrederken, Albumin: 3.1 g/dl, Kolesterol: 233 mg/dl, Trigliserit: 183 mg/dl, LDL: 117 mg/dl ve HDL: 58 mg/dl idi. 24 saatlik idrarda protein düzeyi 2 grama kadar geriledi.

TARTIŞMA

Timoma %40 hastada MG, saf kırmızı hücre aplazisi ve lupus gibi paraneoplastik sendromlarla beraber görülebilmektedir (7). Timoma ve glomerülonefrit birlikteliği 1980'lerden beri bilinmektedir (8). MG hastalarında da bildirilmiş olan glomerülonefrit tablosu, MG ile beraber gözlenebilen ve dolayısı ile MG ile ilişkilendirilebilecek romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, Sjögren sendromu, polimiyozit, tiroidit gibi immünolojik bir zeminde ortaya çıkan olaylar arasında değerlendirilmemektedir (9,10). Son yıllarda timoma,

MG ve glomerülonefrit birliktelikleri de rapor edilmiştir (11). Bu da bu hastalıklar arasındaki bir ilişkiyi düşündürmektedir. Bu birlikteliğin ne kadar sıklıkla görüldüğü tartışmalıdır. Ülkemizden yapılan bir araştırmada 58 hastalık timik epiteliyal neoplazi serisinde %77 hastada MG, % 1,7 hastada ise nefrotik sendrom birlikteliği bildirilmiştir (6).

MG ve timoma olgularında glomerülonefrit gelişim patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bu hastalarda dolaşan asetilkolin reseptör antikoru glomerüler antijenlerle etkileşerek kompleman aktivasyonuna neden oluyor olabilir (12). Bunun yanında yine asetilkolin reseptörü veya başka antikoru içeren immün kompleksler sonucu da ortaya çıkabilir (13). Varsayılan bu mekanizmalar özellikle immün depolanmanın olduğu membranöz, IgA ve membranoproliferatif glomerülonefrit tablosunu açıklayabilir.

Diğer bir neden de timus bezinde otoreaktif T hücrelerinin induksiyonu veya düzenleyici T hücrelerinin baskılanması sonucu olabilir (10, 14). Bu bulgu timomalı hastalarda renal tutulum gözlenmesi ve timoma ilişkili MG hayvan modeli ile desteklenmiştir. Fakat bu ilişki çok nadir gözleendiğinden ve konu üzerinde çok veri olmadığından mekanizmaları net değildir.

İmmünsupresif ajanlar otoimmün hastalıkların tedavisinin temel taşlarıdır. MG ve timomalı hastaların çoğu da immünsupresif tedavi altındadır. Yine immünsupresif tedaviye duyarlı bir hastalık olan glomerülonefritin bu hastalarda tedavi alırken nasıl geliştiğine dair mekanizma bilinmemektedir. Ancak bu hastalarda immünsupresif ajanların T hücre fonksiyonlarını bozduğunu ve bunun da glomerüler hasara yol açtığı ileri sürülmektedir (15, 16).

Sonuç olarak, immünsupresif tedavi altında olsa dahi MG ve timomalı hastalarda glomerülonefrit gelişebilir. Muhtemel mekanizma bilinmemekle beraber nefrotik sendrom gelişimine yol açan bir lenfokinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J: A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010; 18: 10-46
2. Fleury MC, Tranchant C: Myasthenia gravis. *Rev Prat* 2008; 58: 2217-2224
3. Sanders DB, Evoli A: Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; 43: 428-435
4. Tormoehlen LM, Pascuzzi RM: Thymoma, myasthenia gravis, and other paraneoplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 509-526
5. Sun XG, Wang YL, Liu YH, Zhang N, Yin XL, Zhang WJ: Myasthenia gravis appearing after thymectomy. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 57-60

6. Elkiran ET, Abali H, Aksoy S, Altundag K, Erman M, Kars A, Turker A, Tekuzman G, Ozisik Y: Thymic epithelial neoplasia: A study of 58 cases. *Med Oncol* 2007; 24: 197-201
7. Briani C, Cagnin A, Blandamura S, Altavilla G: Multiple paraneoplastic diseases occurring in the same patient after thymomectomy. *J Neurooncol* 2010; 99: 287-288
8. Posner MR, Prout MN, Berk S: Thymoma and the nephrotic syndrome: A report of a case. *Cancer* 1980; 45: 387-391
9. Renaudineau E, Lobbedez T, Reman O, el Haggan W, Ryckelynck JP, Hurault de Ligny B: Glomerulonephritis revealing a thymus tumor in a patient with myasthenia gravis. *Rev Med Interne* 2001; 22(8): 763-764
10. Zbiti N, Ouadnoui Y, Arrayhani M, Houssaini TS, Rhou H, Benamar L, Ouzeddoun N, Zaitouni F, Alhamany Z, Benosman A, Bayahia R: Glomerulonephritis and thymoma: A case report and review of the literature. *Rev Pneumol Clin* 2009; 65(5): 322-324
11. Mitsui T, Okada K, Kuhara T, Hashizume T, Okazaki S, Kawajiri M, Matsumoto T: Mesangial proliferative glomerulonephritis with deposits of anti-nicotinic acetylcholine receptor antibody in a patient with myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 454-456
12. Prasad KP, Alahakoon DG, Vidanagama U: Case of generalised myasthenia gravis with membranous nephropathy. *Ceylon Med J* 2008; 53: 25-26
13. Karras A, de Montpreville V, Fakhouri F, Grünfeld JP, Lesavre P; Groupe d'Etudes des Néphropathies Associées aux Thymomes: Renal and thymic pathology in thymoma-associated nephropathy: Report of 21 cases and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1075-1082
14. Valli G, Fogazzi GB, Cappellari A, Rivolta E: Glomerulonephritis associated with myasthenia gravis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 350-355
15. Tomida C, Yamagata K, Ishizu T, Nakajima M, Doi M, Kobayashi M, Koyama A: A case of nephrotic syndrome associated with myasthenia gravis and malignant thymoma. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1999; 41: 77-82
16. Jayasena SD, Woolfson RG, Griffiths MH, Neild GH: Nephrotic syndrome, malignant thymoma, and myasthenia gravis. Case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 1995; 15: 361-363