

İdiyopatik Nodüler Glomerüloskleroz: Olgu Sunumu

Idiopathic Nodular Glomerulosclerosis: A Case Report

ÖZ

Nodüler glomerüloskleroz önceleri diyabetes mellitus (DM) ile özdeşleştirilen bir histopatolojik tanı olmakla birlikte, membranoproliferatif glomerülo nefrit, amiloidoz, fibriler ve immünotaktoid glomerülopati gibi birçok hastalıkta görülebilir. İdiyopatik nodüler glomerüloskleroz (İNG) tanısı bu hastalıkların dışlanmasıyla koyulur. Ayırıcı tanıda anamnez, seroloji ve böbrek biyopsisinin immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik incelemesi de yardımcı olur. Son çalışmalarda İNG, sigara kullanımı ve hipertansiyon ile ilişkilendirilmektedir. Bu yazıda aktif sigara içicisi olan ve yedi sene dir hipertansif bir İNG olgusu sunulmuştur.

Kırk üç yaşında erkek hastanın ayaklarda şişlik şikayetiyle yapılan tetkiklerinde kreatinin: 2,1 mg/dl, albümin: 2,9 g/dl ve günlük proteinüri: 4380 mg bulundu. Hepatit B yüzey antijeni pozitif. DM tanısı dışlandı. Ultrasonografi ile böbrek boyutları normal sınırlarda idi. Böbrek biyopsisinde 30 glomerülün 18'i global sklerotik idi. Diğer glomerüllerde farklı büyüklükte nodüler lezyonlar dikkati çekti. Bu bulgularla İNG tanısı koyuldu.

Sonuç olarak İNG'nin sigara kullanımı ve hipertansiyon ile birlikteliği son yayınlarda vurgulanmaktadır. Diyabetik olmayan, hipertansif ve sigara kullanan bir hastanın böbrek biyopsisinde nodüler glomerüloskleroz saptanırsa İNG düşünülmelidir. Hepatit B enfeksiyonu nodüler glomerülosklerozisin klasik sekonder nedenleri arasında sayılmamakla birlikte, eşlik eden serum hepatit B yüzey antijeni pozitifliği birkaç İNG olgu sunumunda bildirilmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Nodüler glomerüloskleroz, Sigara, Hipertansiyon, Diyabetes mellitus, Hepatit B

ABSTRACT

Nodular glomerulosclerosis, although once identified as a histopathological diagnosis identical with diabetes mellitus (DM), can be seen in many diseases like membranoproliferative glomerulonephritis, amyloidosis, fibrillary and immunotactoid glomerulopathy. Idiopathic nodular glomerulosclerosis (ING) can be diagnosed by exclusion of these diseases. Medical history, serology and immunohistochemical and electron microscopical examination of renal biopsy are helpful also. ING has been related with smoking and hypertension in recent studies. Herein, we present a case of ING who is smoker and had hypertension for seven years.

A 43 year-old man with swollen ankles had laboratory examinations showing creatinine:2.1mg/dl, albumin:2.9g/l and daily proteinuria:4380mg. Hepatitis B surface antigen was positive. DM was excluded. Renal size was normal by ultrasound. Renal biopsy contained 30 glomeruli, 18 of which were globally sclerotic. Mesangial nodular lesions were striking in the others. With these findings we diagnosed ING.

As a result, relation of ING with smoking and hypertension has been highlighted by recent studies. ING should be considered if nodular glomerulosclerosis is identified in renal biopsy of a smoker nondiabetic with hypertension. Although hepatitis B infection is among the classical secondary reasons of nodular glomerulosclerosis; co-existing serum hepatitis B surface antigen positivity has been reported in a few case reports.

KEY WORDS: Nodular glomerulosclerosis, Smoking, Hypertension, Diabetes mellitus, Hepatitis B

Abdullah ŞUMNU¹
Meltem GÜRSU¹
Zeki AYDIN¹
Sami UZUN¹
Serhat KARADAĞ¹
Emel TATLI¹
Işın KILIÇASLAN²
Savaş ÖZTÜRK¹
Rümezya KAZANCIOĞLU³

- 1 S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
- 2 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- 3 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi : 03.03.2011

Kabul Tarihi : 02.06.2011

Yazışma Adresi:
Abdullah ŞUMNU
 S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
 Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
 Tel : 0 212 529 44 00
 E-posta : abduallahsumnu@yahoo.com

GİRİŞ

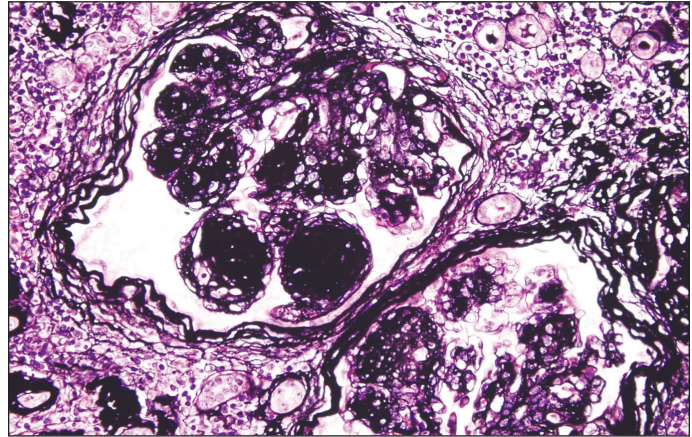
Nodüler glomerüloskleroz ilk olarak Kimmelstein ve Wilson tarafından diyabetes mellituslu (DM) hastalarda tanımlanmış bir histolojik tanıdır. (1). Nodüler mezangiyal skleroz ve glomerüllerde lobülasyon belirgindir. DM ile özdeşleştirilmiş olmakla birlikte DM dışında nodüler glomerüloskleroz görülebilen hastalıklar; membranoproliferatif glomerülopati (2), fibriler ve immüntaktoid glomerülopati (3), amiloidoz, hafif zincir hastalığı (4), Takayasu arteriti (5), kollajen tip 3 hastalığı (6) ve kistik fibrozistir (7). İdiyopatik nodüler glomerüloskleroz (İNG) tanısı yukarıda sayılan nedenlerin dışlanması ile koyulur (8). Son çalışmalarda sigara ve kronik hipertansiyon ile ilişkilendirmekte olan hastalık, ayrı bir klinik antite olarak sunulmaktadır (9,10). Bu yazıda aktif sigara içicisi olan ve yedi sene dir hipertansiyon tanısı olan bir İNG olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

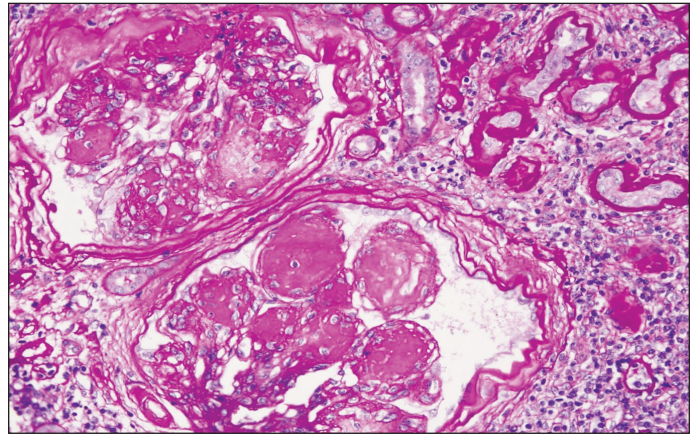
Yedi yıldır bilinen hipertansiyonu olan 43 yaşındaki erkek hastanın son 4 aydır giderek artan her iki ayakta şişlik şikayeti nedeni ile yapılan tetkiklerinden idrar tahlilinde 2+ hematüri 3+ proteinüri, 24 saatlik idrarda 4380 mg proteinüri, biyokimyasal analizlerinde de serum kreatinin 2,1 mg/dl, albümin 2,9 g/dl, total kolesterol 264 mg/dl, trigliserid 326 mg/dl saptanması üzerine nefroloji kliniğimize yönlendirildi. Özgeçmişinde hipertansiyon dışında ek hastalığı yoktu. 18 paket-yıl sigara anamnezi mevcuttu. Hipertansiyon tedavisi için amlodipin kullanmakta idi. Fizik muayenesinde her iki ayak bileğinde amlodipine bağlı olabileceğini düşündüğümüz ödemi mevcuttu. Tekrarlayan açlık kan şekeri değerleri normal sınırlarda idi. 75 mg OGTT testinde ikinci saat kan şekeri 95 mg/dl bulundu. C-peptid düzeyi, insülin düzeyi ve HOMA indeksi normal sınırlarda bulundu. Göz dibi muayenesinde diyabetik retinopatisi yoktu. Antinükleer antikor negatif bulundu. Kompleman düzeyleri normaldi. Protein elektroforezinde monoklonal gamopati yoktu. Hepatit B yüzey antijeni pozitif bulundu. Hepatit delta antijeni negatifti. Karaciğer transaminazları normal sınırlarda idi. Üriner ultrasonografisinde böbrek boyutları normaldi ve her iki böbrekte grade 1 ekojenite artışı vardı. Hastaya böbrek biyopsisi yapıldı.

Işık mikroskopisinde 30 adet glomerül izlendi. Bunlardan 18'i global sklerotik idi. Diğer glomerüllerde farklı büyüklükte nodüler lezyonlar dikkati çekti (Şekil 1,2). Bazı glomerüllerde mezangiyal nodüler skleroz alanı çevresinde fibrin kepi tarzında lezyonlar görüldü. İleri derecede tubüler atrofi, yer yer interstisyel fibrozis ve mononükleer iltihabi infiltrasyon mevcuttu. Kongo boyası ile boyanma olmadı. İmmünofloresan mikroskopik incelemede IgG ile glomerül kapiller bazal membranlarında bazı glomerüllerde fokal minimal granüler pozitivite, C3 ile daha yoğun granüler pozitivite belirlendi. İmmünohistokimya ve immünofloresan mikroskopik incelemede kappa ve lambda ile pozitivite izlenmedi. Hepatit B yüzey antijeni ile yapılan immün boyama negatif bulundu. Elektron mikroskopisi değerlendirilmesinde bir glomerülde mezangiyal

matriks miktarının bazı segmentlerde aşırı düzeyde artmış olduğu ve bu bölgede elektron yoğun alanların bulunduğu izlendi. Mezangiyal artış olmayan segmentlerde bazal membranın yer yer kalın olduğu ve paramezangiyal bölgelerde elektron yoğun alanlar içerdiği görüldü. Bu bulgular ve klinik ile olguya İNG tanısı koyuldu. Konservatif tedavi amacıyla olmesartan başlandı, kan basıncı kontrolü için amlodipine devam edildi. Hastanın sigarayı bırakması sağlandı. Poliklinik takiplerimize devam eden hastanın son serum kreatinin 1,8 mg/dl, albümin: 3,1 g/dl ve 24 saatlik idrarda protein miktarı 3 g tesbit edildi.



Şekil 1: Glomerülde Bowman kapsülünde kalınlaşma, değişik büyüklükte PAS pozitif nodüler yapılar, tubüler atrofi (PASx400).



Şekil 2: Nodüler yapılar gümüş boyası ile pozitif boyanma (PASMx600)

TARTIŞMA

Nodüler glomerüloskleroz bir histopatolojik tanıdır. İNG tanısı koymak için başta DM olmak üzere tüm diğer sekonder nedenleri dışlamak gerekmektedir (8). Ayırıcı tanıda klinik hikaye, seroloji ve böbrek biyopsisinin immünofloresan mikroskopisi, histokimyasal boyalar, immünohistokimyasal inceleme ve elektron mikroskopisi ile değerlendirilmesi yardımcı olur. Olgu-

muza DM tanısının dışlanması için ayrıntılı laboratuvar inceleme yapıldı. Histokimyasal boyalar ile nodüllerin olgumuzda olduğu gibi hem PAS hem de PASM ile pozitifliği sadece DM ve İNG'de görülmektedir. Böylece patolojik olarak immünotaktoid glomerülopati, hafif zincir hastalığı, kollajen glomerülopatisi ve amiloidozdan uzaklaşmış oldu.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile İNG, sigara kullanımı ve kronik hipertansiyon ile ilişkilendirmekte ve ayrı bir klinik antite olarak gösterilmektedir (9,10). Sigaranın İNG patofizyolojisine katkısındaki önemli mekanizmalar ileri glikolizasyon ürünlerinin oluşumu, oksidatif stresin tetiklenmesi, anjiyogenez ve intrarenal hemodinaminin değişmesi olarak gösterilmektedir (11). Markowitz ve ark.'nın (9), günümüze kadar en geniş olgu sayısına sahip İNG serisindeki 23 hastanın %95,7'si hipertansiyon hastası idi ve hastaların %91,3'ü sigara kullanıcısı idi. Bu serideki ortalama serum kreatinin değeri 2,4 mg/dl, ortalama 24 saatlik idrar protein miktarı ise 4,8 gr idi. Sekiz senedir hipertansiyon özgeçmiş ve 18 paket-yıl sigara hikayesi olan olgumuzun serum kreatinin ve 24 saatlik idrar protein düzeyleri ise benzer şekilde sırasıyla 2,1 mg/dl ve 4,3 g idi.

Olgumuzda hepatit B yüzey antijeni pozitif idi. Kore'den bildirilen üç İNG olgusunun ikisinde kronik hepatit B olması dikkat çekmektedir (12,13). Olgumuzda böbrek biyopsisinde yapılan immünhistokimyasal incelemede, hepatit B antijeni boyaması negatif idi. Hepatit B sıklığı göz önüne alındığında bu durumun raslantısal bir birliktelik olabileceği akla gelmektedir. Hepatit B ile glomerülopati arasında bir ilişki kurmak için serumda serolojik göstergeler yanında böbrek biyopsisinde hepatit B göstergelerinin saptanması gereklidir (14). Ancak hepatit B yüzey antijeni pozitif olup immünhistokimyasal olarak hepatit göstergelerinin negatif olduğu glomerülopati olguları mevcuttur.

Sonuç olarak DM tanısı olmayan hipertansif ve sigara kullanan bir hastanın böbrek biyopsisinde nodüler glomerüloskleroz saptanması durumunda İNG, ayırıcı tanı listesinin üstlerinde bulunmalıdır. Kesin tanı nodüler glomerüloskleroza yol açan diğer hastalıkların elenmesi ile koyulur. Son çalışmalarda İNG'nin sigara kullanımı ve kronik hipertansiyon ile birlikteliği ve nedensellik ilişkisi vurgulanmaktadır. Hepatit B enfeksiyonu nodüler glomerülosklerozisin klasik sekonder nedenleri arasında sayılmamakla birlikte, eşlik eden serum hepatit B yüzey antijeni pozitifliği varlığında, İNG'nin hepatit B ile ilişkili olabileceği akıldaki tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kimmelsteil P, Wilson C: Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. Am J Pathol 1936; 12: 83-97
2. Jones DB: Membranoproliferative glomerulonephritis: One or many diseases? Arch Pathol Lab Med 1977; 101: 457-461
3. Alpers CE: Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. Two entities, not one. Am J Kidney Dis 1993; 22: 448-451
4. Gallo GR, Feiner HD, Katz LA, Feldmann GM: Nodular glomerulopathy associated with nonamyloidotic kappa light chain deposits and excess immunoglobulin light chain synthesis. Am J Path 1980; 99: 621-644
5. Yoshimura M, Kida H, Saito Y, Yokoyama H, Tomosugi N, Abe T, Hattori N: Peculiar glomerular lesions in Takayasu's arteritis. Clin Nephrol 1985; 24: 120-127
6. Imbasciati E, Gherardi G, Moruzumi K, Gudat F, Epper R, Basler V, Mihatsch MJ: Collagen type III glomerulopathy. A new idiopathic glomerular disease. Am J Nephrol 1994; 11: 422-499
7. Westall GP, Binder J, Kotsimbos T, Topliss D, Thomson N, Dowling J, Wilson JW: Nodular glomerulosclerosis in cystic fibrosis mimics diabetic nephropathy. Nephron Clin Pract 2004; 96: 70-75
8. Alpers CE, Biava CG: Idiopathic lobular glomerulonephritis (nodular mesangial sclerosis): A distinct diagnostic entity. Clin Nephrol 1989; 32: 68-74
9. Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, Avila C, Nasr SH, D'Agati VD: Idiopathic nodular glomerulosclerosis is a distinct clinicopathologic entity linked to hypertension and smoking. Hum Pathol 2002; 33: 826-835
10. Wei Li, Verani RR: Idiopathic nodular glomerulosclerosis: A clinicopathologic study of 15 cases. Hum Pathol 2008; 39 (12): 1771-1776
11. Nasr SH, D'Agati VD: Nodular glomerulosclerosis in the nondiabetic smoker. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2032-2036
12. Hur SE, Kim HW, Shim BY, Wie SH: A case of idiopathic nodular glomerulosclerosis presenting rapid progressive renal failure. Korean J Nephrol 2005; 24 (2): 313-319
13. Chang T, Kim HJ, Park JT: A case of idiopathic nodular glomerulosclerosis. Korean J Nephrol 2004; 23 (5): 800-804
14. Willson R: Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. Am J Gastroenterol 1997; 92: 3-17