

Akut Böbrek Yetmezliğinin Nadir Bir Nedeni: Glomerüler Tip Lezyon Olgusu

A Rare Cause of the Acute Renal Failure: Glomerular Tip Lesion

ÖZ

Glomerüler tip lezyonu (tip varyant), fokal segmental glomerülosklerozun histolojik alt tiplerinden biridir. Genellikle tipik nefrotik sendrom kliniğiyle başvurmakta ve steroid tedavisine iyi yanıt vermektedir. Prognozu en iyi seyirli formlardan biri olarak tanımlanmaktadır. Literatürde, tip varyant olgularında, akut böbrek yetmezliği gelişiminin nadir olduğu bildirilmektedir. Bu yazıda, akut böbrek yetmezliği ve nefrotik proteinüri kliniği ile başvurup glomerüler tip lezyonu tanısı alan bir olgu literatür gözden geçirilerek sunulmuştur..

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Akut böbrek yetmezliği, Fokal segmental glomerüloskleroz, Glomerülo-nefrit, Nefrotik sendrom, Proteinüri

ABSTRACT

Glomerular tip lesion is frequently used to define a histological variant of focal segmental glomerulosclerosis. Most patients with glomerular tip lesion have nephrotic syndrome and show a good response to steroid treatment. The glomerular tip variant is defined as having the best prognosis compared to the other histological variants of focal segmental glomerulosclerosis. Acute renal failure with glomerular tip lesion has been reported rarely in the literature. In this report, we discuss a patient presenting with nephrotic proteinuria and acute renal failure diagnosed as glomerular tip lesion with the relevant literature.

KEY WORDS: Acute renal failure, Focal segmental glomerulosclerosis, Glomerulonephritis, Nephrotic syndrome, Proteinuria

GİRİŞ

Glomerüler tip lezyon (GTL) ilk olarak 1984 yılında Howie ve Brewer tarafından segmental nitelikte bir takım glomerüler ve tübüler değişiklikler olarak tanımlanmıştır (1). GTL tübüler kutup lokalizasyonunda, glomerüllerde podosit aracılı vakuolizasyon ya da asellüler hyalin materyal ile genişleme olması ve sıklıkla Bowman kapsülü ya da tübüler bazal membran ile adezyon gelişimi olarak tarif edilmektedir. Bunun yanında, tübüler epitel hücrelerde genişleme ve vakuolizasyon görülebildiği, diğer yapıların immünflöresan olarak normal görünümde olduğu belirtilmektedir (1,2). Bazı yazarlarca GTL, tipik seyirinin fokal segmental glomerülosklerozdan (FSGS) farklı-

lık göstermesi ve uzun dönemde son dönem böbrek hastalığına gidişin daha az olması nedeniyle, bazı vakalarda klasik FSGS'nin erken formu, bazılarında ise minimal değişim hastalığı (MDH) varyantı olarak kabul edilmektedir (3-5). Bu yazıda, akut böbrek yetmezliği ve nefrotik proteinüri kliniği ile başvurup GTL tanısı alan bir olgu, nadir görüldüğü için sunulmaktadır.

OLGU

Daha önce sistemik bir hastalık öyküsü olmayan 52 yaşında kadın hasta, üç gündür bacaklarda şişlik ve bulantı şikâyeti ile başvurdu. Sistem sorgulamasında ateş, döküntü olmadığı öğrenildi. Nefrotoksik ilaç, kontrast madde, bitkisel ürün kullanımı ve üro-

Serhan PİŞKİNPASA¹

Nihal ÖZKAYAR¹

Ezgi YENİGÜN ÇOŞKUN¹

Hadim AKOĞLU¹

Eyüp KOÇ¹

İpek Işık GÖNÜL²

Fatih DEDE¹

- 1 S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
- 2 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 12.12.2011

Kabul Tarihi : 01.06.2012

Yazışma Adresi:

Serhan PİŞKİNPASA

S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Gsm : 0 505 221 52 14

E-posta : svppasa@yahoo.com

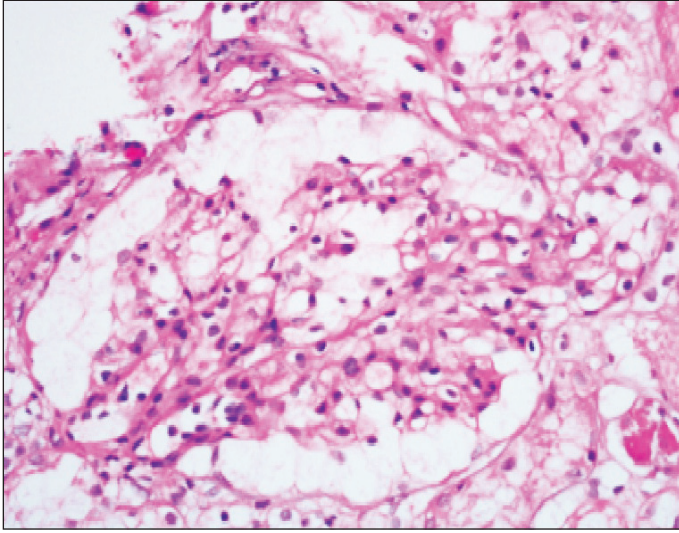
genital bir patoloji tanımlamıyordu. Fizik muayenesinde kan basıncı: 150/90 mmHg, vücut ısısı: 36,6 °C saptandı. Alt ekstremitelerde bilateral 4+ gode bırakan ödem varlığı dışında, tüm sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde kan şekeri: 93 mg/dL, serum üre: 124 mg/dL, kreatinin: 3,36 mg/dL, total protein: 51 g/L, albümin: 24 g/L, ALT: 18 IU/L, AST: 19 IU/L, Hb: 12,1 g/dl, beyaz küre: 8500/mm³, trombosit: 394000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı: 72 mm/saat; tam idrar tetkikinde dansite: 1010, protein: 500 mg/dL, eritrosit: 2/HPF (High power field), spot idrar protein/kreatinin: 920/68 (13,5) mg/mg olarak tespit edildi. İdrar kültüründe üreme olmadı. AntiHIV: (-), AntiHCV: (-) ve HBsAg: (-) saptandı. IgG, IgA, IgM, C3 ve C4 normal, ANA, anti-ds-DNA, p ve c ANCA negatif, total kolesterol: 304 mg/dL ve trigliserit: 265 mg/dl tespit edildi. Diğer biyokimyasal tetkikleri normaldi. Üriner sistem ultrasonografisinde bilateral böbrek boyutları, parankim kalınlıkları ve ekojenitesi normal sınırlarda değerlendirildi. Göz dibi incelemesinde patoloji izlenmedi. Hastaya akut böbrek yetmezliğine eşlik eden nefrotik düzeyde proteinürinin ayırıcı tanısı amacıyla böbrek biyopsisi yapıldı. Materyalin ışık mikroskopik incelemesinde, 7 glomerül mevcuttu ve glomerüloskleroz saptanmadı. Glomerüllerin birinde tübüler kutupta proksimal tübül içerisine protrüzyon gösteren kapiller prolapsus alanında hipertrofik görünümde vakuolize podositler (Şekil 1), diğer glomerüllerde vakuolize podositler, interstisyumda fokal alanlar şeklinde eozinofil lökositlerin de eşlik ettiği mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü. (Şekil 2). İmmünofloresan incelemede IgG, IgA ve IgM, C3, C4 ve C1q için boyanma izlenmedi. Hastaya mevcut klinik, laboratuvar ve patolojik bulgularla akut böbrek hasarının eşlik ettiği GTL tanısı konuldu. Tedavisi 1 mg/kg/gün prednizolon ve statin olarak düzenlendi. İzlemde serum kreatinin düzeyi 1. ayda 0,65 mg/dl'ye geriledi ve tedaviye perindopril (5 mg/gün) eklendi. Steroid doz azaltılması sürecinde iki defa proteinüride artış gözlenmesi nedeniyle, tedaviye siklosporin A (250 mg/gün) eklenen hasta mevcut tedavi altında (düşük doz steroid+siklosporin), 1 yıldır tam remisyonda izlenmektedir.

TARTIŞMA

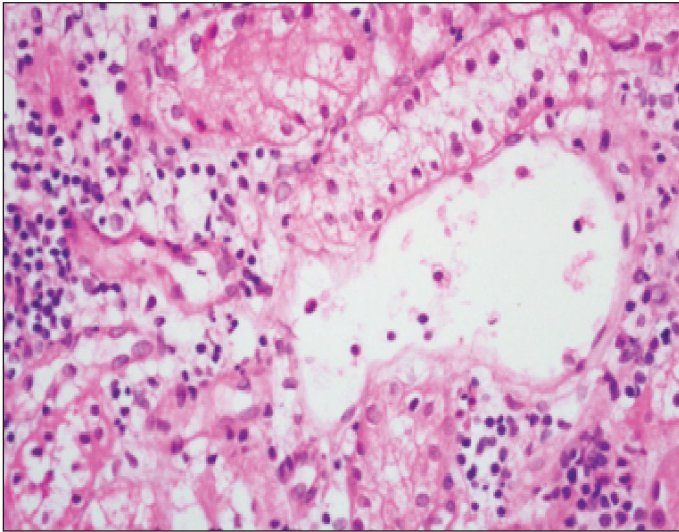
Fokal segmental glomerüloskleroz sık görülen primer glomerüler hastalıklardan olup Brezilya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Afrikalı-Amerikalı ırkta görülen en sık primer glomerülonefrit formudur (6,7). FSGS için günümüzde kabul edilen 5 histolojik alt varyanttan (klasik, perihiler, sellüler, kollaps, tip) biri olan GTL. kısmi ve tam remisyon sıklığının en fazla, son dönem böbrek hastalığı sıklığının da en düşük olduğu formdur (8,9). Stokes ve ark.nın yayınladığı, 225 primer FSGS'li hasta serisinde, GTL tanısıyla izlenen olgularda remisyon sıklığı yüksek (%7,8) ve son dönem böbrek hastalığı gelişme sıklığı düşük (%5,7) bildirilmiştir (8). Bir çalışmada 197 FSGS olgusu içinde GTL (FSGS-tip varyant) sıklığı %17 olarak tespit edilmiştir. Bu varyantın sıklıkla nefrotik düzeyde ve ağır proteinüri (ortalama proteinüri 9,7 gr/gün, serum albumin 25 g/L, kolesterol 359 mg/dL) ile ortaya çıktığı, tübülointerstisyel hasarın

daha az görüldüğü ve takip süresince böbrek fonksiyonlarında azalmanın daha ılımlı olduğu bildirilmiştir (9). Aynı çalışmada tam remisyon (%50) ve böbrek sağ kalımının (5.yılda %76) diğer varyantlara göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu verilerin aksine, Chun ve ark.nın nefrotik düzeyde proteinürisi olan FSGS'li hastalarda yaptıkları çalışmada histolojik alt tiplere göre steroid tedavi yanıtının benzer olduğu (klasik %53, kollaps %64, GTL %78; p=0,45) ve remisyonun sağlanması durumunda böbrek sağ kalımı açısından gruplar arasında fark saptanmadığı tespit edilmiştir (klasik %100, kollaps %80, GTL %100; p=0,61) (10). Aynı çalışmada remisyona girmeyen hastalar için, 10 yıllık böbrek sağ kalımı GTL, kollaps klasik varyantlarda sırasıyla %25, %21 ve %49 olarak rapor edilmiştir. Yazarlar, nefrotik FSGS hastalarında histolojik alt tipten bağımsız olarak remisyon sağlanması durumunda prognozun iyi olduğunu ve tedavinin histolojik özelliklerden bağımsız planlanması gerektiğini öne sürmüşlerdir (10).

Glomerüler tip lezyonun çoğunlukla nefrotik sendrom ile başvuran hastalarda tespit edilmesi ve steroide iyi yanıt alınması GTL'nin bir MDH varyantı olarak düşünülebileceği hipotezini gündeme getirmiştir (4,5). Stokes ve ark., GTL tanısıyla takip ettikleri 47 olguda, tanı anındaki ortalama yaşın daha fazla olması, semptom-biyopsi süresinin kısa olması, nefrotik sendrom ve ağır proteinürinin sık gözlenmesi, patolojide kronik tübülointerstisyel nefrit bulgularının olmaması ve son dönem böbrek hastalığı sıklığına gidişin daha az olması nedeniyle GTL'nin FSGS'den çok MDH'ya benzediğini ileri sürmüşlerdir (11). Bu çalışmada takip edilebilen 29 hastanın immünsupresif tedavi aldığı (21 hasta steroid, 7 hasta steroid+siklosporin/siklofosfamid, 1 hasta sadece siklosporin), %72,4 oranında tam ve kısmi remisyon sağlandığı bildirilmiştir. 16 hastada tanı anında serum kreatinin yüksekliği olduğu ve bu hastalardan 8'inin renal fonksiyonlarının daha önceki dönemde normal olduğu bildirilmiştir. Akut böbrek yetmezliği (ABY) olan 16 hastadan 5'inde patolojide diffüz akut tübüler hasar tespit edildiği, 2'sinin takipte normal serum kreatinin düzeyine ulaştığı, bunun yanında proteinüri düzeyi ile interstisyel inflamasyon skoru ve ödem arasında anlamlı ilişki bulunduğu rapor edilmiştir (11). Yazarlar bu durumun, MDH'lı bazı hastalarda daha önce tanımlanmış olan, ağır proteinüriye bağlı olabileceği öne sürülen geçici ABY ile benzerlik gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (11,12). GTL'li hastalarda yapılan kontrol böbrek biyopsilerinde patolojik lezyonların çoğunlukla sebat ettiği, bazı olguların FSGS-klasik varyant ile uyumlu özellikler geliştirdiği gösterilmiştir (1,2,13). Bu çalışmalar neticesinde GTL'nin bazı hastalarda FSGS-klasik varyant öncüsü olabileceği, bazı hastalarda ise MDH ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (13). Bizim olgumuz, ABY kliniği ve ödem ile hastaneye başvurmuş, nefrotik düzeyde proteinüri ve böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle yapılan böbrek biyopsisiyle tanı konulmuştur. Böbrek fonksiyonları normale dönen olgumuzda, steroid tedavisine direnç gelişmesi nedeniyle tedaviye siklosporin eklenmiş ve bir yıldır tam remisyonda takip edilmektedir.



Şekil 1: Podositlerin hipertrofik ve vakuolize izlendiği glomerülde proksimal tübül içine herniasyon, tip lezyonu, H&Ex200.



Şekil 2: Fokal interstisyel genişlemeye yol açan, seyrek eozinofil lökosit içeren, tübitis oluşturmuş interstisyel inflamasyon, H&Ex200.

Glomerüler tip lezyon, FSGS'nin prognozu en iyi histolojik alt grubu olarak kabul edilmesinin yanında, klinik seyir dikkate alındığında MDH'ya daha çok benzeyen bir form olarak tanımlanabilir. Olguların bir kısmında ağır proteinüri nedeniyle olabileceği düşünülen tübüler hasar ve interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize ABY görülebilmekte ve tablo tedavi yanıtı dikkate alındığında yüksek oranda geri dönüşümlü olmaktadır. GTL, tanısı alan olgularda, hastalığın sınıflandırılmasında tekrarlayan biyopsiler ve elektron mikroskopik incelemenin katkısının olabileceğini düşünmekle birlikte steroid tedavisine iyi yanıt ve uzun dönem renal fonksiyonların korunması göz önüne alındığında; MDH tanısının daha geçerli bir tanım olabileceği ve asıl hedefin renal sağ kalımda başarı sağlamak olduğu görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Howie AJ, Brewer DB: The glomerular tip lesion: A previously undescribed type of segmental glomerular abnormality. J Pathol 1984; 142 (3): 205-220
2. Howie AJ, Brewer DB: Further studies on the glomerular tip lesion: Early and late stages and life table analysis. J Pathol 1985; 147 (4): 245-255
3. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC: Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: A working proposal. Am J Kidney Dis 2004; 43 (2): 368-382
4. Haas M, Yousefzadeh N: Glomerular tip lesion in minimal change nephropathy: A study of autopsies before 1950. Am J Kidney Dis 2002; 39 (6): 1168-1175
5. Beaman M, Howie AJ, Hardwicke J, Michael J, Adu D: The glomerular tip lesion: A steroid responsive nephrotic syndrome. Clin Nephrol 1987; 27 (5): 217-221
6. Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL, Penna DO, Barros RT, Romão-Junior JE: Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): Is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? Clin Nephrol 2004; 61 (2): 90-97
7. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB: Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. Am J Kidney Dis 2004; 44 (5): 815-825
8. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD: Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. Kidney Int 2006; 70 (10): 1783-1792
9. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, Jennette JC: Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. Kidney Int 2006; 69 (5): 920-926
10. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: Presentation, prognosis and response to therapy of the histologic variants. J Am Soc Nephrol 2004; 15 (8): 2169-2177
11. Stokes MB, Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, D'Agati VD: Glomerular tip lesion: A distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. Kidney Int 2004; 65 (5): 1690-1702
12. Jennette JC, Falk RJ: Adult minimal change glomerulopathy with acute renal failure. Am J Kidney Dis 1990; 16 (5): 432-437
13. Howie AJ, Pankhurst T, Sarioglu S, Turhan N, Adu D: Evolution of nephrotic-associated focal segmental glomerulosclerosis and relation to the glomerular tip lesion. Kidney Int 2005; 67 (3): 987-1001