

# Akut Böbrek Hasarıyla Tanı Alan Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri Olgusu

## *A Case Presenting with Acute Kidney Injury and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*

### ÖZ

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH) seyrinde, sıklıkla hemolizin seyrine eşlik eden akut böbrek hasarından, kronik böbrek hastalığına kadar uzanan geniş bir spektrumda ve farklı klinik prezantasyonlarla böbrek tutulumu gözlenebilir. Bu yazımızda tekrarlayan hematüri ve akut böbrek yetmezliği ile başvuran ve PNH tanısı alan olgu sunuldu.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, Akut böbrek hasarı, Hematüri

### ABSTRACT

There may be different clinical presentations of kidney involvement in the course of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, within a spectrum of acute kidney injury, generally due to hemolysis, to chronic kidney disease. Herein we discuss a case of PNH with recurrent hematuria and acute kidney injury.

**KEY WORDS:** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Acute kidney injury, Hematuria

**Ezgi ÇOŞKUN YENİGÜN<sup>1</sup>**

**Didem TURGUT<sup>1</sup>**

**Simge BARDAK<sup>2</sup>**

**Serhan PİŞKİNPASA<sup>1</sup>**

**Nihal ÖZKAYAR<sup>1</sup>**

**Eyüp KOÇ<sup>1</sup>**

**Fatih DEDE<sup>1</sup>**

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

2 S.B. Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

### GİRİŞ

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH), hemoglobinüri ve venöz tromboz ile karakterize, eritrositlerin kompleman sistemi tarafından parçalanmaya duyarlı hale geldiği hemolitik, edinsel bir kök hücre hastalığıdır (1). PNH'da fosfatidilinozitol glikan klas A (PIG-A) geninde oluşan mutasyon nedeniyle glikozilfosfoinositol (GPI) bağlı proteinlerin sentezinde azalma olmaktadır. Böylece eritrositleri komplemanın hemoliz edici etkisinden koruyan proteinlerden DAF (Decay accelerating factor, CD 55) ve MIRL (Membran inhibitor of reactive lysis, CD 59) azlığı sonucu intravasküler hemoliz gelişmektedir (2).

Hastalık kronik hemolitik anemi ile karakterize olmasına karşın, sıklıkla hemolizin seyrine eşlik eden ve genellikle geri dönüşümlü akut böbrek hasarından, kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar değişen klinik tablolarla karşımıza çıkabilen renal tutulum bildiril-

mektedir (3). PNH'da renal tutulum kronik tübüler hemosiderin depolanmasına ikincil olup, nadir olarak gözlenmesi yanında; hastaların çoğu klinik olarak asemptomatiktir (4). PNH seyrinde renal tutulum izlenebildiği gibi, renal tutulumla PNH tanısı alan hastalar da bildirilmektedir.

### OLGU

Kırk iki yaşında erkek hasta, yaklaşık 4 yıl süreyle aralıklı olarak tekrarlayan ve son 4-5 ayda sıklığı idrardan kan gelme şikayeti ile başvurdu. Tekrarlayan idrar mikroskopilerinde hematürisi devam eden, üriner sistem enfeksiyonuna ait klinik bulgular ve tetkiklerinde patoloji saptanmayan hasta, eşlik eden renal fonksiyon bozukluğu da (serum kreatinin: 1.55 mg/dl) araştırılmak üzere yatırıldı. Bilinen sistemik ve üreteropelvik hastalık, travma ve düzenli ilaç kullanımını öyküsünde yoktu. Fizik muayenesinde kan basıncı 120/60 mmHg, nabız 86/dk ve ritmik, konjonktivaları soluk olan hastanın diğer sistem muayenelerinde patoloji saptan-

Geliş Tarihi : 22.11.2011

Kabul Tarihi : 09.12.2011

Yazışma Adresi:

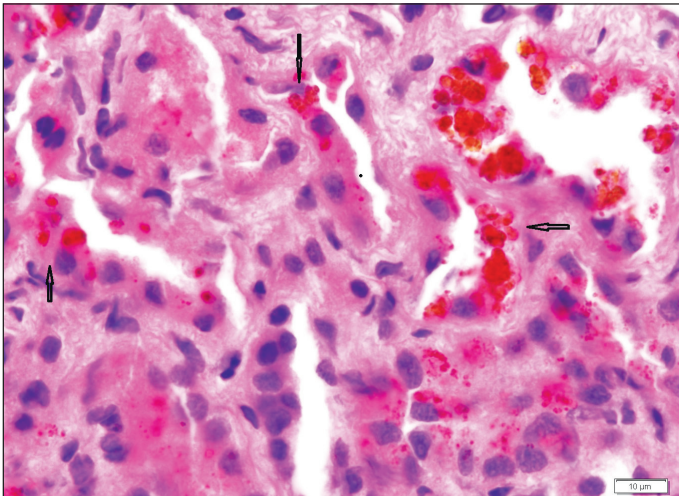
**Ezgi ÇOŞKUN YENİGÜN**

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

Gsm : 0 505 355 71 51

E-posta : drezgi\_76@hotmail.com

madı. Laboratuvar tetkiklerinde; eritrosit sedimentasyon hızı: 32 mm/saat, Hb: 6,7g/dl, MCV: 97,5 fL, lökosit: 6600/mm<sup>3</sup>, trombosit: 75000/mm<sup>3</sup>, serum kreatinin: 1,55 mg/dl, üre: 46 mg/dl, LDH: 3147 mg/dl, total bilirubin/direkt bilirubin: 2,5/1.9 mg/dl ve retikülosit yüzdesi 10,8 olarak saptandı. Diğer biyokimyasal tetkikleri normaldi. Periferik yaymada polikromazi, eritroblast, kalem ve gözyaşı hücreleri izlendi. Direkt ve indirekt Coombs testleri negatif olarak sonuçlandı. Spot idrar tetkikinde 4 eritrosit, 3 lökosit, hemoglobin 3 pozitif, santrifüje edilen idrarın incelenmesinde izomorfik eritrosit ve 24 saatlik idrar protein düzeyi 820 mg/gün saptandı. HIV: (-), HCV: (-) ve HBsAg: (-), IgG, IgA ve IgM normaldi. ANA: (-), anti-ds-DNA: (-), C3: 114 mg/dL, C4: 17,3 mg/dL olarak normal sınırlarda tespit edildi. Yapılan renal ultrasonografi sonucunda her iki böbrek normal konum ve boyutlarda olup, bilateral parankim ekojeniteleri grade 1-2 artmış olarak değerlendirildi. Hematüriye neden olabilecek alt üriner sisteme ait bir patoloji saptanmadı. Hematoloji tarafından değerlendirilen, direkt-indirekt coombs testleri negatif saptanan, ilaç kullanım öyküsü, herediter ve sistemik hastalık öyküsü olmayan hastada, otoimmün hemolitik anemiden uzaklaşıldı. Renal fonksiyon bozukluğu araştırılmak üzere hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Materyalin ışık mikroskopik incelemesinde proksimal tübülüs içinde diffüz hemosiderin pigmenti birikimi ile uyumlu görünüm ve lamina propria fokal lenfosit infiltrasyonu gözlemlendi olarak rapor edildi (Şekil 1). Hemoliz ve aralıklı hematüri bulgularına eşlik eden renal histopatolojik bulgular dikkate alındığında; hastada PNH olasılığı düşünüldü. Tanı amaçlı yapılan Asit-Ham testi pozitif saptandı. Eritrosit flow sitometride CD55 klonu saptanan hastaya PNH tanısı konularak 1 mg/kg/gün prednizolon ve 5mg/g folik asit başlandı. PNH'ya bağlı akut böbrek yetmezliği tanısı ile izlenen hastanın takibinde Hb: 10,8 g/dl, lökosit: 9500/mm<sup>3</sup> trombosit: 90000/mm<sup>3</sup>'e yükseldi, serum kreatinin: 1,1 mg/dl, üre: 60 mg/dl, LDH: 1251 mg/dl'ye geriledi. Hasta bu sonuçlarla ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi.



Şekil 1: Tübül epitel hücrelerinde pigment depolanması (Hematoksilen-Eozin x1000 büyütmede).

## TARTIŞMA

PNH trombositopeni veya lökopeninin eşlik edebildiği kronik seyirli ılımlı düzeyde hemolitik anemi ile karakterize, her üç seriyi de etkileyebilen hematopoetik kök hücre hastalığıdır (5). PNH'da kompleman düzenleyici proteinler olan CD55 ve CD59 eksikliğine bağlı olarak, kompleman sistemi tarafından parçalanmaya duyarlı haldeki eritrositlerin destrüksiyona uğratılması sonucu intravasküler hemoliz oluşmaktadır. Hasta intravasküler hemoliz, venöz tromboz ve bozulmuş hematopoez bulguları ile başvurabilmektedir (3). Hastalığın kesin tanısı akım sitometrisiyle eritrosit ve granülosit membranlarında CD55 ve CD59 eksikliğinin gösterilmesi ile konulmaktadır (6).

PNH'da renal tutulum nadir olmakla birlikte, hem akut hem de kronik böbrek yetmezliği tanımlanmıştır (7,8). Hastaların yarısı renal fonksiyonlarda akut bozulma nedeni ile araştırılırken PNH tanısı almaktadır (8). PNH'da akut böbrek yetmezliğinin nasıl geliştiğine ait bilgiler kısıtlıdır. PNH seyirinde gözlenen akut böbrek yetmezliğinin, akut hemolitik atağın indüklediği akut tübüler nekroza bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (6,9). Serbest hemoglobinin tübüllere toksik olduğu ve özellikle masif ve akut hemoliz varlığında toksisitenin arttığı bilinmektedir (9). Proksimal tübüllerde hemosiderin depolanması tüm hastalarda en sık izlenen bulgudur (3). İlk olarak Rubin (7) tarafından akut böbrek hasarının hemoliz dışı olası nedenlerine dikkat çekilmiştir. İntratübüler obstrüksiyon ve intrarenal vazokonstriksiyonun böbrek yetmezliği gelişimine katkısı vardır (10,11). Vazokonstriksiyon, pigmentlerin intrarenal nitrik oksidin vazodilatatör etkisini inhibe etmesi ile açıklanmaktadır. Clark ve ark. (4) ise, hemosiderin birikiminin belirgin rezidüel renal hasar oluşturmadığını öne sürmüşler, tekrarlayan renal mikrovasküler trombüsler sonrası gelişen mikroinfarkt ve interstisyel fibrozisin renal disfonksiyondan sorumlu olabileceğini ve dolayısıyla hemosiderin birikiminin akut renal hasarın nedeni olabileceği düşüncesinden uzaklaşmışlardır. Bizim olgumuzda, vasküler tromboz bulgusu olmadan tübüler hemosiderin depolanması izlenmiştir. Enfeksiyon ve ilaçlar, PNH seyirinde görülebilen akut renal hasar gelişimini kolaylaştırmaktadır (1). Olgumuzda, akut hemolitik atak dışında ilave etiyolojik faktör saptanmamıştır.

PNH'da izlenen diğer renal bulgular; papiller nekroz, renal arter trombozu sonucu gelişen renal infarkt, kortikal incelleme ve konjesyona bağlı büyümüş böbrekler olarak bilinmektedir (4,12). Sunduğumuz hastanın böbrek histopatolojik incelemesinde, tanımlanan bu bulgulara rastlanmamıştır.

Renal kortikal hemosiderozisi göstermede manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir non-invaziv yöntemdir. Hemosiderin bitişik hidrojen atomları ile birlikte ferrik demir içerir. Normalde medullaya göre daha hiperintens olan renal kortikal MRI görüntüsü demir nedeniyle tersine dönmüştür (3).

Akut böbrek yetmezliği gelişen PNH vakalarında semptomatik tedavi uygulanmakta ve bazı hastaların geçici hemodiyali-

liz ihtiyacı olabilmektedir. PNH'da prednizolon tedavisi, nedeni tam bilinmemekle beraber hemolizi azaltabilmekte ancak pansitopeniyi düzeltememektedir (13). Bizim vakamızda 1 mg/kg/g prednizolon tedavisi başlanmış, takipte renal fonksiyonları normale dönmüştür. Hemoglobinin komplikasyonların erken tanısı ve presipite eden etkenin ortadan kaldırılarak akut böbrek hasarına erken müdahale edilmesi, geri dönüşümsüz kronik böbrek hastalığının gelişiminin önlenmesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak; PNH tanısı alan hastaların böbrek tutulumu açısından takibi ile birlikte, hemoliz ve hematüri bulguları ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında PNH akılda tutulmalıdır. Akut intravasküler hemoliz, akut böbrek yetmezliği tablosuna neden olurken, kronik seyirli düşük düzeyde hemolitik anemi sonucu gelişen hemosiderin birikimi, mikroinfarktlar, interstisyel fibrozis kronik böbrek hastalığının gelişimde rol oynamaktadır. Kronik böbrek hastalığı gelişiminin engellenebilmesi için erken tanı ve uygun tedavi önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Masuda T, Morishita Y, Homma S, Kobayashi A, Kajii E, Asano Y, Kusano E: Acute renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2005; 78 (2): 159
2. Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, Heudier P, Rochant H, Cahn JY, Gluckman E: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Long-term follow up and prognostic factors. *Lancet* 1996; 348: 573-577
3. Nair RK, Khaira A, Sharma A, Mahajan S, Dinda AK: Spectrum of renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Report of three cases and a brief review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2008; 40 (2): 471-475
4. Clark DA, Butler SA, Braren V, Hartmann RC, Jenkins DE Jr: The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1981; 57: 83-89
5. Al-Harbi A, Alfurayh O, Sobh M, Akhtar M, Tashkandy MA, Shaaban A: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 1998; 9 (2): 147-151
6. Kocabay G, Karaca Ç, Demir K, Türkmen E, Tiryaki B, Çevikbaş U, Beşışık F, Çakaloğlu Y, Ökten A: Portal ven trombozunun nadir bir sebebi: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005; 4 (2): 135-138
7. Rubin H: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with renal failure. *JAMA* 1971; 215(3): 433-436
8. Chow KM, Lai FM, Wang AY, Chan YL, Tang NL, Li PK: Reversible renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (2): 17
9. Tsai CW, Wu VC, Lin WC, Huang JW, Wu MS: Acute renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Kidney Int* 2007; 71 (11): 1187
10. Braun SR, Weiss FR, Keller AI, Ciccone JR, Preuss HG: Evaluation of the renal toxicity of heme proteins and their derivatives: A role in genesis of acute tubular necrosis. *J Exp Med* 1970; 131 (3): 443-460
11. Zager RA, Gamelin LM: Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *Am J Physiol* 1989; 256: 446-455
12. Braren V, Butler SA, Hartmann RC, Jenkins DE: Urologic manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Urol* 1975; 114 (3): 430-434
13. Issaragrisil S, Piankijagum A, Tang-Naitrisorana Y: Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 1987; 25: 77-83