

HODGKİN HASTALIĞINDA NEFROTİK SENDROM (BİR VAKA NEDENİYLE)

Dr. Aydoğın ALBAYRAK (x)

Dr. Mehmet GÜNDOĐDU (xx)

Dr. Nihat OKÇU (xxx)

ÖZET:

Hodgkin hastalığı seyirinde nefrotik sendrom gelişen bir erkek hasta takdim edildi ve konu, ilgili literatürün ışığında kısaca gözden geçirildi.

GİRİŞ

Birçok malign hastalığın seyirinde nefrotik sendrom tablosu rapor edilmekle beraber, sendrom en fazla lenfoproliferatif hastalıkların seyirinde görülür. (1,2,4,5).

Neoplazmalı hastalarda ortaya çıkan nefrotik sendromun patogenezi konusunda değişik görüşler ileri sürülmesine rağmen, durum henüz kesin olarak aydınlanmamıştır.

Nefrotik sendroma yol açabilen malign hastalıklar başlıca iki grupta incelenebilir: 1- Lenfomalar ve Lösemiler, 2- Karsinomalar. İlk hastalık gurubu böbreklerde daha çok minimal değişikliklerle seyreden bir hastalık yaparken, ikincisi genellikle membranöz glomerulopatiye neden olur. (1,4).

VAKA TAKDİMİ

Hasta L. A. 31 yaşında erkek, yüzünde, bacaklarında, karnında şişlik, nefes darlığı, halsizlik ve iştahsızlık şikayetleriyle yatırıldı. İk defa sekiz ay önce halsizlik, iştahsızlık ve boynunun iki tarafında şişlikler nedeniyle kliniğimize mürcaat eden hastanın boynunun sol tarafından biyopsi yapılarak lenfositten zengin tip Hodgkin hastalığı tanısı konmuştu. İlk yatışında ve müteakip kontrollerinde

(x) Atatürk Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim dalı Öğretim Üyesi, Prof.Dr.

(xx) Atatürk Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim dalı Uz.Dr.

(xxx) Atatürk Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim dalı araştırma görevlisi.

toplam üç defa COPP kemoterapisi yapılan hasta son üç aydan beri kontrole gelmemiştir. Yukarıdaki şikayetlerinin bir aydan beri ortaya çıktığını ifade eden hastanın yapılan fizik muayenesinde: Vital bulguları normal sınırlarda idi. Konjonktiva ve avuç içleri soluk, yüz ödemliydi. İki taraflı supraklaviküler ve servikal mikrolenfadenomegalisi vardı. Solunum sisteminin muayenesinde her iki akciğer orta zonlarında bronşial raller duyuluyordu. Karaciğer 3-4 cm kadar büyümüş olup küt kenarlı, üzeri düz, hafif ağrılı idi. Pretibial 3 müsbet göde bırakan ödem mevcuttu.

Hastanın laboratuvar bulguları: İdrar dansite 1015, protein 4 müsbet, şeker menfi, mikroskobide her sahada 1-2 granüler silendir ve lökosit mevcuttu. 24 saatlik idrarda protein miktarı 4,6 gr'dı.

Hb: % 10,8 gr, BK: 8000 olup periferik yaymada eritrosit morfolojisi normokrom, normositerdi. Formülde bir özellik yoktu. Sedimentasyon 1. saat 150 mm, 2. saat 180 mm, PZ ve PTT normaldi.

Kan kimyasında: total protein % 3,5 gr, albümin % 1,45 gr globülin % 2,0 gr, total lipid % 1470 mg. kolesterol % 320 mg'dı. diğer kan kimyası bulguları normaldi. Protein elektroforezinde albümin % 15, globülin alfa-1 % 5, beta % 7,5, gamma % 32,5- idi.

Hastanın elektrokardiogramı normal olup, teleradyogramında biletaral hiler lenfadenopati vardı.

Daha önce Hodgkin hastalığı tanısı konan hastada bu klinik ve laboratuvar bulguların ışığında: Hodgkin hastalığına bağlı olarak gelişen nefrotik sendrom düşünüldü.

Hastaya tedavi olarak: -Bol proteinli tuzsuz diyet

-COPP kombine kemoterapisi (vinkristin 2 mg 1. ve 8. günler, siklofosamid 1000 mg 1. ve 8. günler, prokarbazin 150 mg/gün oral 14 gün, kortizon 1 mg/kg/gün oral 14 gün)

-Furosemid 20 mg oral olarak uygulandı.

Tedavinin 10. gününde hastanın genel durumu aşikar olarak düzeldi ve ödemleri tamamen kayboldu. Laboratuvar bulgularından idrarda proteinüri eser değerlere kadar indi. Yirmidört saatlik idrarda protein 1 gr a kadar düştü.

TARTIŞMA:

Adult nefrotik sendromlu hastaların % 11'inde altta bir neoplazmın yattığı 1966 da Lee ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (1,2). Daha sonra bu konuda oldukça fazla vaka neşredilmiştir.

Karsinomlardan, özellikle bronkojenik ve kolonik karsinomlar nefrotik sendroma yol açmakla birlikte, literatürde farklı tipte birçok karsinomun böbrek patolojisine neden olduğu bildirilmektedir (1,2,3).

Hematolojik hastalıklar içinde glomerulopatiye en çok Hodgkin hastalığı neden olmaktadır. Böbreklerde Hodgkin hastalığına bağlı olarak gelişen patolojik değişiklikler, minimal değişikliklerle seyreden hastalık veya lipoid nefrozdur. Buna karşılık karsinomlu hastalarda en sık olarak görülen durum membranöz glomerulonefrittir. (2,3,6) Non-Hodgkin lenfomalarında glomeruler hastalık daha nadir bir durum olup, histopatolojik bulgu membranöz nefropati veya minimal değişiklikle seyreden bir hastalık halidir (2,6,7,8).

Malign hastalıkların seyrinde böbreklerde oluşan bu patolojik değişikliklerin nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Histolojik bulgular ne immünkompleks tipi bir hastalığı, nede antiglomerular basal membran antikorlarına bağlı otoimmün bir hastalık ihtimalini desteklememektedir (2). Bazı otörler malign hastalığa bağlı minimal değişiklikle seyreden veya fokal glomeruloskleroz tipi nefrotik sendromda T-hücre anomalisi ile glomerulopati arasında, patogenetik bir bağın olabileceğini ileri sürerler. (2,9) Bu görüşle ilgili indirekt bazı deliller olup, bunlar; Hodgkin hastalığında anormal T-hücre fonksiyonunun olması, nonspesifik mitojenlere T-hücrelerinin değişken cevabı, nefrotik sendromlu hastalarda lesitin stümülayonu ile vasküler permeabiliteyi artıran faktörlerin salınmasıdır (2,10).

Diğer yandan bazı klinik ve deneysel deliller hastalıktan immünpatogenetik mekanizmaların sorumlu olabileceğini desteklemektedir (3,7). Konak antikor cevabının tümör antijeni ile reaksiyonu kanserin erken bir görüntüsü olabilir. Rosen ve arkadaşları tarafından ileri sürülen bu duruma göre neoplastik hastalıkların erken devresinde solubl serum immünkompleks seviyesi yüksektir (3). Bundan başka dolaşan antijen-antikor komplekslerinin, tümöre karşı spesifik olan hücrel immüniteyi bastırıldığı ve tümör spesifik sitotoksik lenfositlerin antineoplastik etkisiyle kuvvetle reaksiyona girdiği gösterilmiştir (3,11). Böylece konak-tümör ilişkisinde immünkompleks tipi bir glomerulopatının gelişmesi, son bilgilere göre mümkün görünmektedir.

Eagen ve Lewis (3,4) neoplastik hastalıklarda etkin olabilecek çok sayıda antijen-antikor sistemi ileri sürdüler. Bunlar tümöre spesifik antijen, fetal antijenler, viral antijen ve otoloğ non-tümör antijenlerdir. Karsinomlu nefrotik sendromlu hastalarda depozitler gösterilmiş olup, bu depozitlerde viral, konak orijinli ve karsinoembriyonik tipte antijenler tesbit edilmiştir (1,4).

Rapor edilmiş birkaç vakada, mide, meme ve akciğer karsinomuna bağlı olarak gelişen nefrotik sendrom tablosunun kemoterapi ve tümör rezeksiyonu ile gerilemesi, hastalıkta immünkomplekslerin rol oynayabileceğini destekleyen diğer bir gözlemdir (1,3). Bununla birlikte Lewis ve Couser (12,13) vakalarında tümörün uzaklaştırılmasından sonra, böbrek biyopsisinde epimembranöz depozitlerin kay-

bolduğunu ancak nefrotik sendrom tablosunun düzelmediğini, proteinürinin devamlılık gösterdiğini bildirmişlerdir. Burada tümörle ilgili diğer bazı nefrotoksik faktörlerinde olay rol oynayabileceğini akla getirmektedir. Gerçekten Weksler (14), malign melanomalı bir hastasında böbrek biyopsisinde, tümör antijen-antikör komplekslerini tesbit etmesine rağmen klinik olarak renal bir bozukluk gözleyememiştir.

Bazı Hodgkin hastalığına bağlı nefrotik sendrom vakalarında histopatolojik bulguların karsinoma vakalarındaki gibi membranöz-glomerulopati tipinde olması her iki durumda ortak bir patogenetik mekanizmanın rol oynayabileceğini akla getirmektedir (1).

Maligniteye bağlı nefrotik sendrom tablosu bazı vakalarda aylarca önce ortaya çıkarken (3,4,6) diğer bazılarında kanserin ileri devresinde görülmektedir (1,4). Bizim vakamızda nefrotik sendrom tablosu vakaya tanı konduktan altı ay sonra görülmüştü.

Maligniteye bağlı nefrotik sendromlu hastaların prognozu değişik kaynaklar da farklıdır. Vakaların bir kısmı kemoterapiye iyi cevap verirken, diğer bir kısmın da kemoterapi veya tümör rezeksiyonuna cevap alınmamıştır (1,12,13). İdyopatik membranöz nefropatide spontan remisyon % 25 olarak bildirilmektedir (3). Ancak maligniteye bağlı vakalarda bu durum bilinmemektedir (3). Kemoterapinin tümörle ilgili antijen antikör reaksiyonunu bastırarak iyileşmeye yol açabileceğinin yanı sıra bu ajanların, tümör üzerine herhangi bir etkiye bulunmasa dahi direkt olarak nefropatiye etkili olabileceği ihtimali de vardır (3).

Biz vakamızda COPP kombine kemoterapisi uyguladık. Nefrotik sendrom tablosunda klinik olarak tam bir iyileşme ve laboratuvar olarak proteinüride belirgin bir azalma tesbit ettik. Burada iyileşmenin kemoterapiye mi bağlı olduğu, yoksa bir rastlantı olarak mı geliştiği konusunda kesin bir karara varamadık. Hastaya tedavi öncesi ve sonrası böbrek biyopsisi yapılamaması nedeniyle renal histopatolojik değişiklikler konusundaki bazı soruları cevaplandırma olanağımız da olmadı.

SUMMARY

NEPHROTIC SYNDROME IN THE COURSE OF HODGKIN'S DISEASE

A male case with Hodgkin's disease, who developed nephrotic syndrome in the course of his disease was presented and the subject was reviewed briefly in the light of related literature.

LİTERATUR

1- Brotchovitz D, Kam W. K, Nolte M. et. al. Dep Pathol. Mantefiore Hosp. Pittsburgh. P. A. 1523 USA. Adenocarcinoma of Plate associated with NS., *CANCER* 1982 49/10 2097-2101.

- 2- Belghiti D, Vernant J. P, Hirbec G. et. al. Dept-Nephrol H. H. Modor. Creticil FRA. Nephrotic syndrome associated with T-cell lymphoma. *CANCER* 1981 47/7 1878-1882.
- 3- Barton, M. D., Cyril H. Vazil N. D. Spear GS. Dept. Med Univ. Nephrotic syndrome associated with adenocarcinoma of breast. *AM. J. MED.* 1980 68: 308-312.
- 4- Eagen J.M. Lewis E. J. Glomerulopaties of neoplasia. *KIDNEY INT.* 1977 11/297-306.
- 5- Murphy S. B. Current in cancer: Childhoode non Hodgkin's Lemphoma. *N. ENG. j. MED.* 1978: 299, 1446-1448.
- 6- Gogliana R. G. Costanzi j. Beathard G. A. The nephrotic syndrome associated with neoplasia. *AM. j. MED.* 60: 1026: 1976.
- 7- Ghosh, L, Muehrcke, R. C. The nephrotic syntrome a prodrom lymphoma. *ANN. INTERN. MED.* 1970: 72: 379-382.
- 8- Gluck M. C. G, Lowenstein j, Baldwin D. S, Membranous glomerulonephritis. Evalation of Clinical and pathologic feature. *ANN INTERN MED.* 1973 78/1-12.
- 9- Shalhoub R. j. Pathogenesis of Lipoid nephrosis. A disorder of lipoid nephrosis. A disorder of T-cell function. *LANCET* 1974: 2: 556-559.
- 10- Moorthy, A. V. Zimmermann S. W, Barkholder H. M, Nephrotic syndrome in Hodgkins's disease evidence for pathogenesis alternative to immuncomplex disease *AM. j. MED.* 1976: 61: 471-447.
- 11- Hellstrom, J, Sjögren H, Warner, G. A, Blocking of cell mediated immunity by sera from patients with growing neoplasm. *INT. j. CANCER* 7: 226, 1971.
- 12- Lewis M. g, Loughridge L. W, Philips T. M, Immunological studies in nephrotic syndrome associated with extrarenal malignant disease. *LANCET* 1971: 2 (716) 134-135.
- 13- Couser W. G, Wugonfeld j. C, Spargo, B. H, Lewis E. j, Glomerular deposition of tumor antigen in membranous nephropaty associated with colonic carcinoma. *AM. j. MED.* 1974 57 (6) 962-70.
- 14- Weksler, ME, Carey T, Day N, et al. Nephrotic syndrome in malign melano- ma: demonstration of melanoma antigen-antibody complex in kidney. *KIDNEY INT.* 1974: 6: 112 (Abst).