

Renal Adenomatozis

Renal Adenomatosis: Case Report

Uz.Dr. Metin TAŞ,^a
Uz.Dr. Deniz ARIK,^b
Uz.Dr. Gökhan H. KOMESLİ^c

^aÜroloji Bölümü,
Özel Lokman Hekim Hastanesi, Ankara
^bPatoloji AD,
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
^cÜroloji Bölümü,
Eskişehir Asker Hastanesi, Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 03.12.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 08.09.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Uz.Dr. Deniz ARIK
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Patoloji AD, Eskişehir
TÜRKİYE/TURKEY
denarik@hotmail.com

ÖZET Renal adenomlar çoğunlukla otopsi sırasında insidental olarak saptanan benign parankimal tümörlerdir. Renal adenomatosis ise böbrekte birden fazla tübüler adenom bulunması olarak tanımlanan nadir lezyonlardır. Günümüze kadar literatürde dokuz renal adenomatosis olgusu rapor edilmiştir. Burada lomber bölgede deriden akıntı şikayeti olan 20 yaşında erkek hasta sunulmaktadır. Fizik muayene ve tetkikler sonrasında sol lomber bölgeden deriye fistülize olan retroperitoneal apse ve afonksiyone böbrekte çok sayıda taş saptanan hastada nefrektomi sonrası histopatolojik incelemede yüzlerce adenom odağı saptanmış, olgu renal adenomatosis olarak değerlendirilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak adenom odaklarında EMA, düşük ve yüksek molekül ağırlıklı keratin ile yaygın pozitiflik saptanırken CD15, AMACR, RCC belirteci negatiftir. Histopatolojik özellikleri düşük dereceli (tip 1) papiller renal hücreli karsinom ile benzerlik gösteren, etyolojisi net olmayan bu tümörlerin klinik ve patolojik özellikleri literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek; adenom

ABSTRACT Renal adenomas are benign parenchymal tumors mostly detected incidentally at autopsy. Renal adenomatosis is rare and defined as presence of multiple tubular adenomas in the kidney. Nine renal adenomatosis cases have been reported up to date. Herein, a 20-year-old male patient who had a complaint of discharge from the lomber region skin is presented. In this patient, a retroperitoneal abscess which was fistulized from left lomber region to skin and multiple kidney stones in a nonfunctional kidney were detected after physical examination and imaging, and he was diagnosed with renal adenomatosis following nephrectomy. In immunohistochemical study EMA and low and high molecular weight keratins were positive while CD15, AMACR and RCC marker were negative. Clinical and pathologic characteristics of these tumors, that have histopathologic similarities with low grade (type 1) papillary renal cell carcinoma, with obscure etiology are discussed in the light of literature.

Key Words: Kidney; adenoma

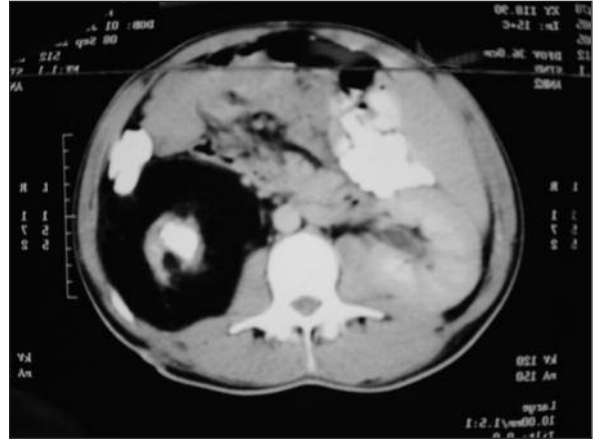
Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(4):1174-8

Renal adenomlar insidental olarak veya otopsi sırasında saptanır.¹ Çeşitli otopsi serilerinde renal adenom sıklığı %0,26-22,4 olarak bildirilmiştir.² Renal adenomatosis ise ilk kez 1979'da Syrjanen tarafından tanımlanmıştır.³ Literatürde 9 renal adenomatosis olgusu olduğu bildirilmektedir.¹ Bu olgulardan ikisi renal papiller karsinom, biri üreterin değişici epitel hücreli karsinomu ile birliktelik göstermektedir.^{1,4,5} Diğer olgular ise hidronefrozis ve nefrolitiazis gibi kronik renal hasar yapan durumlar ile birlikte tariflenmiştir.^{1,6}

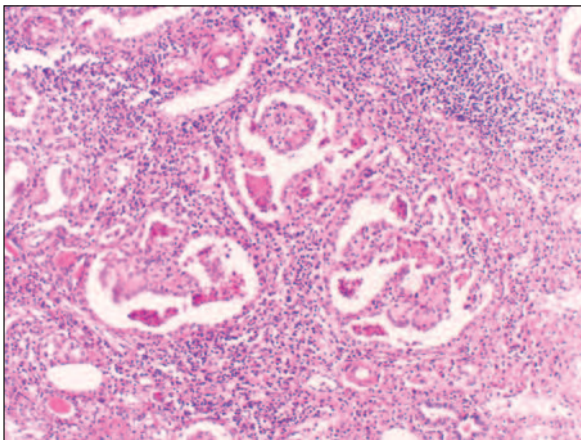
OLGU SUNUMU

Lomber bölgeden akıntı şikayetiyle hastanemize başvuran 20 yaşında erkek hastanın öyküsünde dört yıl önce nefrolitiazis tanısı aldığı fakat ameliyatı kabul etmediği, iki yıl önce de lomber bölgeden iltihabî akıntı başladığı öğrenildi. Sistemik bir hastalığı olmayan ve tütün kullanmayan hastanın fizik muayenesinde sol lomber bölgede fistül orifisi ve buradan pürülan akıntı görüldü. Bilgisayarlı tomografi ile afonksiyone, pelvikaliksiyel sistemi çok sayıda taş ile dolu, parankimi net seçilemeyen, çevre dokuya fibröz uzanımlar gösteren sol böbrek (Resim 1) ve sol retroperitoneal alanı dolduran hava dansitesi görüldü. Sağ böbrekte herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastaya sol nefrektomi yapıldı. Nefrektomi materyalinin patolojik değerlendirmesinde makroskopik olarak nodül izlenmedi. Kesitlerde çoğu alan fibrotik görünümdeydi ve fibrotik bantlar çevre yağ dokuya uzanım göstermekteydi. Pelvikalisyel sistem dilate olup içerisinde çok sayıda kahverengi taş bulunuyordu. Mikroskopik olarak renal tübüllerde yaygın bir şekilde lümeneye uzanan papiller yapılar dikkati çekiyordu. Bu yapıların yüzeyinde veziküler nükleuslu, bir kısmı eozinofilik, bir kısmı da berrak sitoplazmalı, atipi içermeyen tek sıralı küboidal epitel izleniyordu (Resim 2-4). Bu yapılar adenom odakları olarak değerlendirildi. Bir küçük büyütme alanında 10-12 adet adenomatöz odak mevcuttu. Korteksteki bu tübülopapiller tümörlerin 1-2 mm çapında olduğu

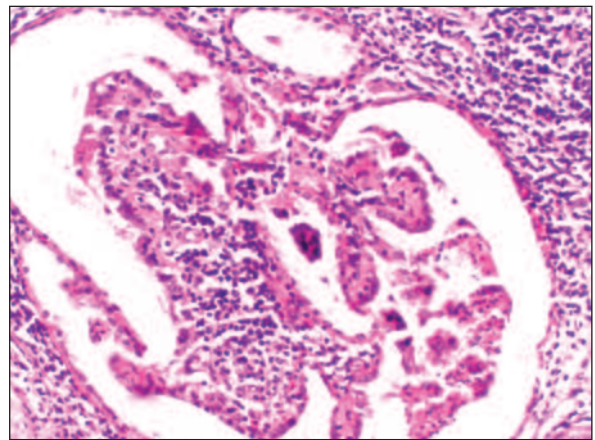
saptandı. Glomerüler yapı oldukça az sayıdaydı. Parankimde yoğun mononükleer iltihabî hücre infiltrasyonu mevcuttu. İmmünohistokimyasal olarak (Resim5, 6) adenom odaklarında düşük molekül ağırlıklı keratin (AE-1, Scytek) ve yüksek molekül ağırlıklı keratin (34βE12, Dako), EMA (E29, Scytek) pozitif. CD15 (Ab3, MMA, Thermo scientific) ile tübül lümeninde bulunan iltihabi hücreler boyanırken epitel hücrelerinde boyanma olmadı. AMACR (p504s, EPMU1, Novocastra), renal hücreli karsinom (RCC) belirteci (gp200, PN15, Thermo scientific), CD10 (56c6, Dako) negatif. Ki-67 (sp6, MIB-1, Thermo scientific) ile proliferasyon indeksi %1-2 olarak değerlendirildi.



RESİM 1: Bilgisayarlı tomografide, parankimi seçilemeyen sol böbrek ve retroperitoneal alanı dolduran hava dansitesi.



RESİM 2: Lümeneye proliferen papiller yapılar (HEx100).
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



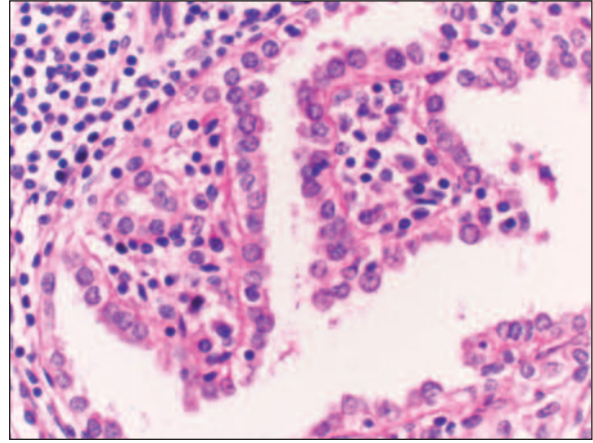
RESİM 3: Zeminde mononükleer iltihabî hücre infiltrasyonu (HEx200).
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

TARTIŞMA

Renal adenomların etyolojisi net değildir. Renal tübüler disgenezi, yaşlanma, aterosklerotik nefropati, kronik renal hasar ve sigara risk faktörleri arasında sayılmaktadır.² Hiperplastik ve displastik lezyonlar adenom veya karsinomun prekürsör lezyonu olabilir. Displazi, tübüler olabildiği gibi papiller veya tübülopapiller intrakistik proliferasyon şeklinde de kendini gösterebilir.^{2,3,5} Bizim olgumuzda da renal kalkülü ve hidronefroz, pyonefroz ile giden kronik renal hasar mevcuttu ancak tübüler yapılar da aşırı displazi görülmemiştir.

Adenomlar proksimal, distal veya toplayıcı tübüllerden köken alabilir. Kizaki ve ark., sunduğu adenomatozis olgusunda saptadığı 100 den fazla adenom odağının çoğunda distal tübül belirteci olan EMA'nın, daha az sayıdaki odakta ise proksimal tübül belirteci olan CD15'in pozitif olduğunu rapor etmiştir.⁵ Olgumuzda ise adenomatöz odakların tümünde EMA pozitif. CD15 pozitif odak saptanmadı. Bulgular olgumuzda adenom odaklarının distal tübül kaynaklı olduğunu göstermektedir.

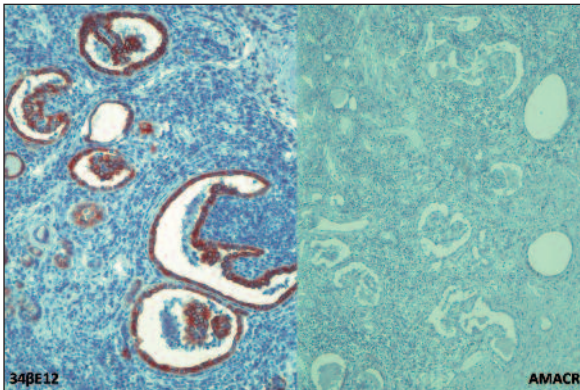
Renal adenomlar ile karsinomların ayırımında histolojik özelliklerin ve tümör boyutunun önemli olduğu belirtilmektedir.^{7,8} Thoenes ve ark. çapı 1 cm.'ye ulaşan adenomların grade I tümörler olarak kabul edilmesi gerektiğini bildirmiştir.⁸ Tümör boyutunun artışı ile malignite olasılığının arttığı çeşitli yayınlarda rapor edilse de malign kabul edilecek tümör boyutu konusunda fikir birliği yok-



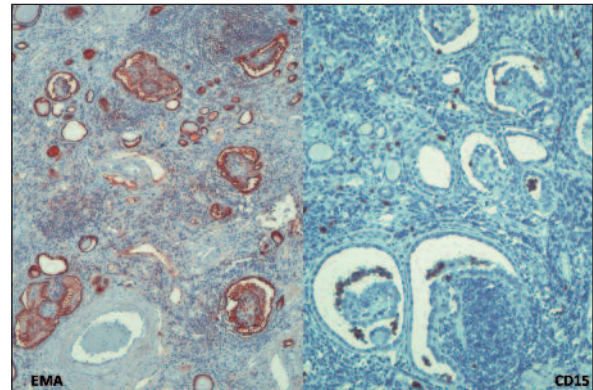
RESİM 4: Benign epitelle döşeli tübüler ve papiller yapılar (HEx400). (Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

tur. Dünya Sağlık Örgütü renal papiller adenomları 5 mm'den küçük boyutlu tübülopapiller yapıda epitelyal lezyonlar olarak tanımlamıştır. Renal adenomatozis ise ilk kez Syrjanen tarafından bir otopsi olgusunda 1-7 mm çapında multiple adenom odakları şeklinde tarif edilmiştir.³ Olgumuzda ise histolojik olarak benign görünümde olan 1-2 mm çapında çok sayıda adenom odakları saptanmıştır. Eşlik eden malignite görülmemiştir.

Adenomların histopatolojik görünümünün tip 1 PRCC ile benzer olması ve yaklaşık yarısının PRCC hastalarında görülmesi bununla birlikte diğer renal lezyonlarda (kromofob RCC), son dönem böbrek hastalığı) ancak %10 kadar bulunması papiller renal hücreli karsinom (PRCC) ile pa-



RESİM 5: Yüksek molekül ağırlıklı keratin ile epitelde pozitif (sol) (CK, x100), AMACR ile negatif boyanma (sağ) (AMACR, x40). (Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 6: Adenom odaklarında tübüllerde EMA pozitifliği (sol) (EMA, x40), lümendeki iltihabi hücrelerde CD15 pozitif iken epitelin negatif immünreaksiyonu (sağ) (CD15, x100). (Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

piller adenomlar arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca PRCC olgularının %25 inde adenom mevcutken konvansiyonel RCC olgularına sadece %5 oranında adenom eşlik etmesi PRCC ile adenom arasında ilişki olabileceğini göstermektedir.⁹

Renal adenomatosisin de soliter adenomlar ve PRCC ile bağlantılı olması muhtemeldir. Wang ve ark. göre PRCC ile birlikte görülen adenomların %61'i multifokaldır ve bunlardan bir kısmı adenomatosis tanımına uymaktadır. Bu adenomatosisin soliter adenomlar ve PRCC ile ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır.⁹ Bununla birlikte multipl adenom odaklarının PRCC'nin intrarenal küçük boyutlu metastazları olabileceği akla gelse de, Jones ve ark. çalışmasında multifokal adenom odaklarında genetik olarak ortak mutasyonlar içermediğini göstermiştir.¹⁰ Ayrıca bu adenom odaklarının dominant PRCC'den bağımsız olarak geliştiğini, multifokal PRCC'lerin ortaya çıkmasında intrarenal metastazın rolü olmadığı rapor etmiştir.¹⁰

İmmünohistokimyasal olarak böbrekte adenomlar ve karsinomlar farklı özellikler gösterebilir. AMACR, PRCC nin sensitif bir belirteçidir. Hemen tüm PRCC'de AMACR pozitifdir ancak non-papiller tümörlerde fokal zayıf pozitiflik mevcuttur.¹¹ Wang ve ark., çalışmalarında 38 renal papiller adenom olgusunun 31'inde AMACR'ın pozitif olduğunu, negatif olan 7 olgunun hepsinin edinilmiş polikistik böbrek hastalığında görülen adenomlar olduğunu rapor etmiştir.⁹ GST- α ile adenom olgularının %16'sında immünreaktivite saptandığını ve bu pozitif olguların hiçbirinin edinilmiş polikistik böbrek hastalığında görülen adenomlar olmadığını belirtmiştir. Edinilmiş polikistik böbrek hastalığında görülen adenomların maligniteye eşlik eden adenomlardan immünohistokimya-

sal olarak farklı özellikler göstermesi bunların farklı lezyonlar olabileceğini göstermektedir.⁹ Olgumuz da kronik renal hasarın eşlik ettiği adenomatosis olgusuydu ve immünohistokimyasal olarak benzer şekilde AMACR ve RCC belirteci tümüyle negatifti.

Kiyoshima ve ark., renal adenomatosis ve multifokal PRCC saptanan olgularında adenom odaklarında düşük molekül ağırlıklı keratininin %90, yüksek molekül ağırlıklı keratininin %60,EMA'nın %90 pozitif olduğunu, PRCC odaklarında ise bu belirteçlerle immünohistokimyasal pozitifliğin sırasıyla %80, %20, %80 olduğunu belirtmiştir.¹ Hem adenomatosis hem karsinom odaklarında CEA, CD15, p53 negatiftir. Ki-67 ve PCNA indeksinin karsinomlarda adenomlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmiştir.¹ Olgumuzda ise EMA, düşük ve yüksek molekül ağırlıklı keratinin yaygın pozitif iken proksimal tübül belirteci olan CD15 negatifti. Ki-67 proliferasyon indeksi %1-2 kadardı.

Renal adenomlar çoğunlukla, PRCC'a benzer şekilde, distal tübüllerden köken almaktadır. Histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak PRCC'ye benzerlik göstermektedir. Renal adenomatosisin de papiller adenomlar veya PRCC ile ilişkili olduğu düşünülmele birlikte bu lezyonların klinik gidişi, prekanseröz olup olmadığı olgu azlığı nedeniyle net olarak ortaya konamamıştır. Literatürde karsinom ile birliktelik gösteren adenomatosis olguları da göz ardı edilmemelidir.

Teşekkür

Olgunun değerlendirilme aşamasında birikimlerini paylaşan Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Patoloji Klinik Şefi Doç.Dr. Sezer KULAÇOĞLU'na teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Kiyoshima K, Oda Y, Nakamura T, Migita T, Okumura K, Naito S, et al. Multicentric papillary renal cell carcinoma associated with renal adenomatosis. *Pathol Int* 2004;54(4):266-72.
2. Hiasa Y, Kitamura M, Nakaoka S, Ohshima M, Konishi N, Kitahori Y, et al. Antigen immunohistochemistry of renal cell adenomas in autopsy cases: relevance to histogenesis. *Oncology* 1995;52(2):97-105.
3. Syrjänen KJ. Renal adenomatosis. Report of an autopsy case. *Scand J Urol Nephrol* 1979;13(3):329-34.
4. Passaga E, Marone C, Pezzoli V, Ghisletta M. Massive renal adenomatosis: a case exhibiting low-grade malignancy. *Hum Pathol* 1987;18(8):859-63.
5. Kizaki T, Ugai K, Hirano H, Gohji K, Fujii A. Renal adenomatosis associated with carcinoma of the lower urinary tract: a case report with immunohistochemical study. *Pathol Int* 1999;49(3):235-40.

6. Spence GM, Hirschowitz L, Gallegos CR. Renal adenomatosis and unilateral hydronephrosis. *BJU Int* 1999;84(3):380-1.
7. Murphy GP, Mostofi FK. Histologic assessment and clinical prognosis of renal adenoma. *J Urol* 1970;103(1):31-6.
8. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract* 1986;181(2):125-43.
9. Wang KL, Weinrach DM, Luan C, Han M, Lin F, Teh BT, et al. Renal papillary adenoma—a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38(2):239-46.
10. Jones TD, Eble JN, Wang M, MacLennan GT, Delahunt B, Brunelli M, et al. Molecular genetic evidence for the independent origin of multifocal papillary tumors in patients with papillary renal cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2005;11(20):7226-33.
11. Tretiakova MS, Sahoo S, Takahashi M, Turkyilmaz M, Vogelzang NJ, Lin F, et al. Expression of alpha-methylacyl-CoA racemase in papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28(1):69-76.