

İç Hastalıkları

Böbrek Dışı Malign Tümörlere Bağlı Böbrek Bozuklukları

*Durak YETKİN **
*Necati ALKIŞ ***

Böbrek dışı malign hastalıkların seyri esnasında su ve elektrolit bozukluklarının yanısıra çeşitli böbrek fonksiyon bozuklukları ve komplikasyonlar meydana gelerek aşağıdaki çeşitli mekanizmalardan biri veya birkaçına bağlı olarak hastanın yaşam süresini kısalabilir (1, 2, 16, 22).

Böbrek dışı malign tümörlerde böbrek tutulumuna ait mekanizmalar:

1. Böbrek yapılarının tümöral hücreler tarafından istila edilmesi
 - a) Böbrek parankimasının infiltrasyonu,
 - b) Ureterlerin istila edilmesi,
 - c) Böbrek venine basınç,
 - d) Malign tümörün retroperitoneal olarak yayılması,
2. Hiperkalsemiye bağlı böbrek bozuklukları:
 - a) Obstrüktif üropati,
 - b) Tübüler bozukluklar,
3. Hiperürisemiye bağlı bozukluklar:
 - a) Obstrüktif üropati,
 - b) İntertisiyel nefrit,
4. Hipopotasemik nefropati:
 - a) Tubuler bozukluklar
 - b) İntertisiyel nefrit,
5. Böbrek amiloidozu:
 - a) Nefropatik sendrom,
 - b) Tübüler bozukluklar,
 - e) Böbrek yetmezliği,
6. Disproteineminin neden olduğu böbrek bozuklukları:
 - a) Myelom böbreği,
 - b) Kriyoglobulineminin meydana getirdiği glomerülonefrit,

- c) Tübüler bozukluklar,
7. Immün kompleks glomerülonefriti:
 - a) Minimal değişiklik hastalığı,
 - b) Membranöz glomerülonefrit,
 - c) Proliferatif glomerülonefrit,
 8. İntravasküler pıhtılaşma sonucu oluşan böbrek bozuklukları:
 - a) Akut böbrek yetmezliği,
 - b) Böbrek kortikal nekrozu,
 9. Terapötik orijinli böbrek komplikasyonları:
 - a) Radyasyon nefriti,
 - b) İlacın husule getirdiği toksik nefropati,
 - c) İlacın husule getirdiği uygun olmayan ADH sekresyonu
 - d) İmmünoşüpresyona bağlı pyelonefrit.

Böbrek dışı malign tümörlere bağlı bir çok böbrek belirtilerinin seyri, neoplazmin tedaviye cevap verme durumuna bağlı olmakla beraber, bazı böbrek komplikasyonları önlenemez veya reverzibildir. Örneğin, lenfosarkom tarafından böbrek içi istilanın farkına varılması, lokal radyasyonu takiben aylar ve hatta yıllarca böbrek fonksiyonunda göze çarpan düzelmeye imkan verebilir. Bunun gibi nefrotoksik kemoterapötik ajanın kesilmesi veya dozunun azaltılması, esnasında hastanın hayatını kısıltacak olan böbrek yetmezliğinin gelişmesini önleyebilir.

Böbrek dışı malign tümör vakalarında, böbreklerde meydana gelen fonksiyonel ve patolojik mekanizmaları aşağıdaki tarzda açıklamak mümkündür:

1. Böbrek yapılarının tümöral hücreler tarafından istila edilmesi

Hematopoietik sistem maligniteleri sık olarak

* Cumhuriyet 0. Tıp Fak. İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim Üyesi
** Cumhuriyet 0. Tıp Fak. İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi.

böbrekleri musap ederler. Bunlardan en sık rastlanlanları lenfoma ve lösemilerdir. Böbrek, üreterler ve böbrek damar sistemi tek tek veya toplu halde lösemi ve lenfomada enfiltrasyona uğrayabilir.

Lösemide, böbreğin lösemik hücrelerle enfiltrasyonu vakaların % 50-100 arasında görülür. Bu enfiltrasyon parenkimanın muayyen bir kısmına lokalize bir tümör şeklinde olabilir veya böbreğin tüm intertisiyel dokusunu tutabilir.

Otopsi çalışmaları lösemimin hem akut, hem de kronik tiplerinin böbrek enfiltrasyonuna sebep olduğunu göstermekle beraber klinik ve patolojik serilerde lenfoblastik lösemimin daha sık olarak böbrek enfiltrasyonuna sebep'olduğu tesbit edilmiştir (4, 5). Bu vakalarda böbrek enfiltrasyonunun yüksek bir tarzda sıklığı, hemopoietik bir organ olarak in utero böbreğin rolü ile ilgili olabilir. Başka bir şık olarak, böbrek sistemik tedavinin daha az nüfuz edebildiği lösemik hücre proliferasyonu bakımından uzakta kalan bir bölge durumundadır (4).

Lösemi hücreleri ile infiltre olan böbrekler ileri derecede büyürler. İnfiltrasyon iki taraflı olup, diffüz veya nodüler tarzda olabilir. İnfiltrasyonun derecesi değişik olabildiği için böbreklerin büyümesi de asimetric olabilir (5, 6).

Vakaların çoğunda, böbrekler massif şekilde büyüdüğu zaman böbreklerin hacmi ile patolojik enfiltrasyonun derecesi arasında karşılıklı bir münasebet vardır. Otopside böbreklerin büyümüş olduğu tesbit edilen lösemik hastaların % 15-30'unda lösemik enfiltrasyon tesbit edilmemiştir (4, 6).

Lösemik böbrek enfiltrasyonu genellikle klinik olarak sessizdir. Çocukluk devresindeki lösemide, iki taraflı olarak büyümüş böbrekler, vakaların % 3-5'inde palpabıldırılar. Bu durum polikistik böbrek hastalığı veya bazı diğer primer nefropatilerle karştırılır (4, 7). Böyle vakalarda hipertansiyonun da görüldüğu bildirilmiştir. Bu vakalarda görülebilen hematüri, seyrek olarak proteinüri veya idrar sedimentindeki diğer değişiklikler nonspesifik bulgulardır (4).

Akut lösemili hastaların takriben % 1'inde lösemik enfiltrasyona atfedilebilen üremi hali bildirilmiştir (4, 7). Ekseriya böbreklerin belirgin şekilde büyümesinin eşlik ettiği bu vakalarda bir çok faktörler lösemili hastanın böbrek fonksiyonunu etkileyebilir. Bundan dolayı Üreminin sebebi ekseriya açık değildir. Hastanın klinik remisyonda olduğu zaman bile, böbrekler lösemik hücreler yönünden bir rezervuar olarak rol oynayabilir. Nitekim tam remisyon esnasında hastalar iyice tetkik edildiğinde 31 vakalık bir seriden 2 vakada gizli böbrek tutulumunun mevcut olduğu belirlenmiştir (2, 4). Etkili sistemik kemoterapi ve lokal düşük doz radyasyon, infiltre böbreklerin hacminde süratli bir küçülme ile sonlanır.

Lenfoma vakalarının 1/3'ünde böbreklerin musab olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca otopsi serilerinde de % 42-66 arasında değişen bir oranda böbreklerin enfiltrasyona uğradığı saptanmıştır.

Diffüz böbrek enfiltrasyonu en yaygın olarak lenfosarkomda Hodgkin hastalığında ve retikulum hücreli sarkomda görülür. Vakaların takriben % 10'unda hidronefroz ortaya çıkar ve ekseriya retroperitoneal fibrozisle birlikte nodal ve retroperitoneal tutulma ve üreterlerin lenfomatöz enfiltrasyonu veya üreteri tıkayan ürik asit taşları sonucu gelişir.

Lenfoma vakalarında böbrek tutulması mutad olmasına rağmen, direkt böbrek tutulumuna bağlı ölüm hastalarının ancak % 0.5'inde ortaya çıkar. Böbrek tutulmasının klinik ve laboratuvar delillerinin hastaların ancak % 23'ünde ölümden önce meydana çıktığı bildirilmiştir.

Böbrekler lenfoma tarafından tutulduğu zaman, klinik muayenede lomber bölgede ağrnlı kitleler halinde kendini gösterir ve radyolojik muayenede toplayıcı sistemin uzayıp genişlediği tesbit edilir. Ayrıca lokalize bir kitle veya kitleler göze çarpar.

Lenfomada böbrek ve üreterlerin tutulmasına ilaveten böbrek damarları da tutulabilir ve bu durum hipertansiyon veya böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Bazen mesane de tutulabilir. Ayrıca parapelvik bir mesane lenfogramatöz doku tarafından medulla spinalisin basısına bağlı olarak gelişebilir.

Böbreğin vasküler pedikülünün büyümüş lenf bezleri tarafından basınca uğraması sırasında böbrek veninin sıkıştırılması nefrotik sendromun teşekkülü ile birlikte tromboza yol açabilir. Benzer bir manzara keza Hodgkin hastalığının mümkün bir komplikasyonu olan böbrek amiloidozu tarafından meydana getirilebileceği için venöz tromboz ancak flebografi ile ispat edilebilir (2, 3, 8, 9).

Nadir bir hastalık olan hipereozinofilik sendromda bazı yazarlar vakaların % 36'ında böbrek tutulması tesbit etmişlerdir (1). Vakaların % 50'inde belirgin böbrek patolojisi ile birlikte bulunmasına rağmen, multiple myeloma seyrek olarak direkt şekilde böbrekleri işgal eder. İdrar sedimentinde plazma hücrelerinin tesbit edilmesi böbrek için myelomatöz yayılmanın değerli bir ip ucunu sağlar.

Akciğer kanseri böbreğe metastaz yapması en muhtemel solid tümördür. Yapılan otopsi çalışmalarında böbrek metastazlarının % 60'ının bilateral olduğu saptanmıştır (25).

Akciğer kanserinden başka böbrek üstü bezi, kolon, prostat, meme ve pankreas kanseri dahil diğer kanserler de böbreğe metastaz yapabilir (1).

Vakaların % 3.8'inde üremiye sebep olan hematopoietik malignitelerle meydana gelen böbrek enfiltrasyonunda, böbrek fonksiyonuna ait klinik

olarak bozukluklar seyrekler. Bununla beraber böbreğin tutulup tutulmadığının kesin olarak tanınması zorunludur. Çünkü yapılacak olan radyoterapi böbrek fonksiyonunda etkin bir düzelmeye yol açabilir (1).

Direkt yayılma ile lenfomalar veya solid tümörler üreterlerin retroperitoneal blokajına bağlı obstrüktif üropatiye sebep olabilir. Bu durum sıklıkla, meme, kolon, prostat, uterusun serviks kısmı kanserleri ve akciğer kanserinde müşahade edilir (1,2).

İntravenöz piyelografi ile veya sistoskopide bilateral olarak üreterlerin tıkanmış olduğunun tesbit edilmesi hastanın obstrüktif üropatiye bağlı ölümünü engelleyecek nefrostomi ve müteakiben üreterin serbest bırakılmasını sağlayan ameliyat şekillerini lüzumlu kılabilir.

2. Hiperkalsemiye bağlı böbrek bozuklukları

Hiperkalsemi, böbreklerin çeşitli derecede fonksiyonel ve histolojik bozulması ile sonuçlanabilir. Özellikle meme ve akciğerden kaynaklanan yaygın malign tümörler, multiple myeloma, lösemi ve malign lenfomalar hiperkalsemiye sebep olurlar. Yapılan bir araştırmada multiple myelomalı 896 hastalık büyük bir seride hastaların % 30'unda hiperkalsemi tesbit edilmiştir.

Lösemi vakalarında hiperkalsemi gelişen hastaların ekserisi akut veya subakut lösemili hastalardır (1, 2) ve Knisley'e göre bunların % 90'ı lenfosit türüdür (10). Diğerleri ise stem celi lösemi, kronik miyeloid lösemi vakaları ve diğer varyetelerdir.

Son zamanlardaki bazı deneysel ve klinik deliller malign tümör vakalarında hiperkalseminin etiyolojisinde, kemiğin osteolitik tahribini yanı sıra, paratroid hormona benzer bir maddenin, prostoglandinlerin, kemiği rezorbe edici faktör ve osteoklastik faaliyeti stimüle edici faktör gibi kemiği rezorbe bazı maddelerin tümör hücreleri tarafından meydana getirildiğini ortaya koymuştur. Hiperkalseminin meydana gelmesi için kemiğin direkt olarak işgali muhakkak surette gerekmez, hiperkalsemi tümör hücrelerinden orijini almış, kanda dolaşan bir faktörle tek başına stimüle edilmiş osteoklastik aktivite ile husule getirilebilir. Bu vakaların çoğunda % 14 mg'ı geçen bir hiperkalsemi tesbit edilir. Lösemik hücrelerin hızlı yıkımı sonucu veya böbrek yetmezliğinin gelişmesiyle yükselmedikçe serum fosforu genellikle normal hudutlardadır (2).

Malign tümörlerin seyriinde oluşan hiperkalsemilerde jeneralize nefrokalsinoziz, tubulusların mitokondriyumlarında ve bazal membranda kalsiyum birikmesi ve neticede oluşan intertisiyel nefritle birlikte tubulusta kalsiyumun çökmesi gibi bir dizi olaylar gelişir.

Hiperkalsemiye bağlı fonksiyonel bozuklukları aşağıdaki tarzda özetlemek mümkündür:

- Tubulus maksimal konsantrasyon kapasitesinin kaybı,
- Glomeruler filtrasyon kapasitesinin kaybı,
- Distal tübüler asidoz,
- Sodyum ve potasyum retansiyonu.

Böbrek ve üreter taşları ve bunları izleyen obstrüktif üropati, devamlı hiperkalsemiyi takip edebilir.

Akut hiperkalsemik nefropati, yeterli hidrasyon, diüretik tedavi ve kortikosteroidlerin kombinasyonu ile genellikle reverzibildir.

Prostoglandinler ve hormona benzer maddeler meydana getiren tümörler sonucu oluştuğu zaman, hiperkalsemiyi primer tümörün çıkarılması etkin surette azaltır.

Bugün en seçkin ve en süratli kan kalsiyumunu düşürme aracı hemodiyalizdir. Bununla % 15 mg'dan daha yüksek serum kalsiyum seviyeleri normal hudutlara kadar düşürülebilmektedir (1, 2, 13, 15)

3. Hiperürisemiye bağlı böbrek bozuklukları

Bir çok sistemik neoplazmlarla birlikte hiperürisemi gelişebilir. Fakat en yaygın olarak hemotopetik maligniteli hastalarda rastlanır. Bunlardan lösemiler, Hodgkin hastalığı, lenfösarkom ve myelom başlıcalarıdır. Hiperürisemi tümör hücrelerinin artmış teşekkül ve yıkımına bağlıdır. Yıkım işi kemoterapötik ilaç tedavisi ve radyoterapi ile artar. Hücrelerin yaygın tahribi sonucu, plazma ürik asitinde % 50 mg'a kadar varan bir yükselme olabilir (1, 2, 11, 12, 13). Böyle vakalarda böbreklerde glomerüllerde filtre olan büyük miktardaki ürik asit, kristaller halinde konsantre ve asid idrarın bulunduğu distal tubuluslar ve kollektor kanallarda çöker ve pek az veya hiç parankimal tutulma olmaksızın akut böbrek yetmezliğine neden olur. Anüri gelişebilir. Bununla beraber tübüler atrofi ve intertisiyel nefrit, fokal tübüler obstrüksiyon sonucu da oluşabilir.

Ayrıca pelvis ve üreterlerde de ürik asit kristalizasyonu meydana gelir.

Malign tümörlerde, sitotoksik ilaçlarla tedavi ürik asit teşekkül oranını arttırır ve gut hastalığının gelişmesine neden olur. Nükleoprotein katabolizmasının lösemide önemli derecede artmasının yanısıra kemoterapötik ajanlar pürin bazlarının ve nükleotidlerin, nükleoprotein siklusuna tekrar girdikleri metabolik yola mani olmak suretiyle ürik asit teşekkülüne sebep olurlar. MMx Malignite sonucu oluşan hiperürisemi ve ürikozürinin neden olduğu böbrek hasarının tedavisinde, lösemik, lenfoproliferatif ve malign hastalıklar için uygulanan kemoterapinin yanısıra sitotoksik tedaviye başlanmadan birkaç gün önce allopürinol verilir ve idrarın alkali hale getirilmesi ve idrar akımı-

nın artırılması gibi tedbirler alınır. Kuvvetli diürez ve idrarın alkalileştirilmesi ürik asidin böbrek içi çökmesi ve birikmesini önleyebilir. Bunun için idrar pH'ı mümkün olduğu kadar 6,5'a yakın bir rakamda devam ettirilmelidir. Alkalinizasyon gün boyunca bölünmüş ve sabit intravenöz damla infüzyonu yoluyla veya oral olarak sodyum bikarbonat yahut sıklıkla Shohl solüsyonu şeklinde bikarbonat verilmesi suretiyle yapılabilir. Geceleri uyku esnasında alkalileştirme işleminin devamı için acetazolamide faydalıdır. Bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol, hipoksantin ürik aside dönüşümünü bloke eder, böylece aşırı ürik asit teşekkülünü azaltır. Allopürinolon prevantif olarak kullanılması ürik asit nefropatisini önler. Benemid gibi ürik asit itrahını artıran antigut ilaçlar ise bu vakalarda kontrendikedir. Çünkü bunlar kollektör kanallarda üratların konsantrasyonunu artırır. (1, 12, 13,14).

Yukarıda sayılan bu tedbirler daima aynı tarzda faydalı değildir. Eğer oligo-anürik akut böbrek yetmezliği ortaya çıkarsa böbrek fonksiyonları normale dönünceye kadar ve aşırı plazma ürik asidini vücuttan uzaklaştırmak için hastaya intermittant hemodializ uygulanır. Bu tedavi yöntemiyle başarılı sonuçlar alınmıştır. Periton dializi de aynı amaçla başarılı bir şekilde kullanılır (1,15).

4. Hipopotasemik nefropati

Böbrek dışı malign tümör vakalarında bazı nedenlerle hipopotasemi meydana gelir ve tablo hipopotasemik nefropatiye kadar ilerleyebilir. Örneğin: villöz adenokarsinomlar potasyum içeriği yönünden yüksek, bol diareye sebep olarak hipopotasemik asidoza neden olabilir. Böbrek üstü bezi korteks kısmı adenom ve adenokarsinomları gibi aşırı minerolokortikoidi ifraz eden veya akciğerin yulaf hücreli kanseride bildirildiği gibi ektoptik ACTH sendromuna yol açan böbrek dışı tümörlerden herhangi biri sekonder hipopotasemiye yol açabilir. Özellikle hipernefromalar ve jukstaglomerüler hücre tümörleri gibi renin salgılayan tümörler, ekseriya aşırı minerolokortikoid teşekkülüne bağlı hipopotasemi ile birlikte dirler.

Lenfoproliferatif hastalıklar başta olmak üzere muhtelif ekstrarenal malign hastalıkların seyrinde hem renal tübüler asidoz ve hem de yetişkin tipte Fanconi sendromu gelişebilir. Her iki metabolik defekt potasyum israfına neden olarak tablo hipopotasemiye doğru ilerleyebilir.

Sebat eden hipopotaseminin böbrekler üzerine patolojik etkisi sonucu proksimal tubulus hücrelerinde en belirgin olmak üzere distal tubulusları da içeren tubulus epitel hücrelerinin vakuolizasyonu meydana gelir. Ayrıca intertisiyel nefrit de tarif edilmiş olup hipopotaseminin enfeksiyonlara karşı böbreğin hassasiyetini artırdığı ileri sürülmüştür. Hipopotasemi, fonksiyonel olarak vazopressine dirençli poliüri ve idrarı maksimal olarak konsantre edememe yeteneği ile

kendini gösterir. Hipopotasemiye bağlı gerek fonksiyonel ve gerekse histopatolojik lezyonlar, çoğu kez total olarak potasyumun yerine konması ile reverzibldir (1,10).

Böbrek yetmezliği meydana getiren herhangi bir böbrek dışı malignite hiperpotasemiye de sebep olabilir. Amiloidoza veya lenfomada tümör enfiltrasyonuna yahut akciğer kanserinde olduğu gibi metastatik tutulmaya bağlı böbrek üstü bezi yetersizliğinde hiperpotasemi, hiponatremi, azotemi ve hipotansiyon gelişir. Pıhtılaşma esnasında trombositlerden potasyumun serbest kalmasına bağlı yüksek trombosit sayılarının bulunduğu myeloproliferatif hastalıklarda bir psodohiperpotasemi tarif edilmiştir. Bununla beraber, bu vakalarda plasma potasyumu normaldir (1,10).

5. Böbrek amiloidozu

Sekonder amiloidoz malign lenfoproliferatif hastalıkların mutad bir bulgusudur.

Hodgkin hastalığının yanısıra Waldenstrom makroglobülinemisi ve bazı monoklonal gammopatilerde de böbreği tutan sekonder bir amiloidoz gelişir.

Multiple myelomada vakaların % 6-15'inde, hafif zincir hastalığında ise % 20 vakada sekonder amiloidoz görülür (1,10).

Non proliferatif malignite vakalarında amiloidoz insidansı önemli derecede azdır. Bu neoplazmlar, rektum, akciğer, uterüs ve özafagus kanserine ait vakalardır.

Hipernefroma vakalarında % 3.2 oranında amiloidoz tesbit edilmiştir. Böbrek biopsisi yapmadan amiloidoz tanısı koymak güç olabilir. Çünkü amiloidoz malign hastalıkla komplike olan nefrotik sendromun muhtelif sebeplerinden ancak bir tanesidir.

Disproteinemili bir hastada böbrek amiloidozu yönünden ip uçları, ağır proteinim ile birlikte difüz tarzda büyümüş olan böbreklerin bir arada bulunmasıdır. Vakaların % 80'inde idrarda hafif zincirler tesbit edilir. Oysa albuminüri vakaların ancak % 23'ünde dikkati çeker. Hematüri nadir bir bulgudur, fakat mikroskopik piyüri bildirilmiştir. Böbrek amiloidozlu vakalar kolesterol seviyelerinin yükselmediği ve hipertansiyonun mutad olmadığı bir psödo-nefrotik sendrom tablosu gösterebilir. Bilhassa multiple myelomaya bağlı amiloidozda progressif azotemi ölüme neden olabilir.

Böbrek amiloidozunun histolojik tanısı Congo kırmızısı ve Thioflavin T kullanılmak suretiyle uygulanan boyama teknikleri ile yapılır. Böbrekte amiloid madde esas olarak mesangium ve kapiller bazal membranda birikir. Bununla beraber, ilerleyici amiloidoz medüller intertisiyumu ve kollektör kanalları da tutabilir. Bu vakalarda fonksiyonel olarak konsantrasyon kapasitesi bozulmuş olup asidifikas-

yon defektleri ve Fanconi sendromuna ait bulgular saptanabilir.

Multiple myeloma vakalarında amiloid lifin hafif zincir polipeptidi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Diğer neoplastik hastalıklara bağlı amiloidoz ise ekseriya hafif zincirlerle ilgili değildir ve bilinmeyen orijinli amiloid diye isimlendirilmiştir.

Malign hastalıklara bağlı sekonder amiloidozun tedavisi tatminkar değildir. Primer maligniteyi durdurmayı gaye edinmek gerekir. Nitekim bazı vakalarda bu yaklaşım böbrek infiltrasyonunun gerilemesi ile sonuçlanmıştır (1,16,17).

6. Disproteinemiyi neden olduğu böbrek bozuklukları

Özellikle lenfoproliferatif hastalıklar başta olmak üzere ekstrarenal malignitelerde böbrekler için zararlı olan anormal tip ve miktarlarda plazma proteinleri teşekkül eder. Multiple myeloma paraproteinlerin meydana geldiği en mutata hastalıktır. Bununla beraber hematolojik sistem dışı malignitelerde de anormal gamma globulinlerin varlığı ortaya konabilir.

Myelom böbreği, diğer bazı olayların yanısıra, distal tubuluslar ve kollektör kanallarının, kappa ve lambda hafif zincirleri ve IgG'den ibaret proteinli materyalle mekanik tıkanmasından ve nonspesifik interstisyel infiltrasyondan hasil olur. Malign plazma hücreleri tarafından yapılan Bence-Jones proteininin direkt olarak böbrek tubulus hücreleri için toksik olduğu ve böbrek tubulus hücreleri içinde lokalize oldukları gösterilmiştir.

Myelom böbreğine benzer tarzda proteinli maddelerin tübüler obstrüksiyonuna bağlı olarak gelişen fatal üreminin, pankreas adenokarsinomu tarafından salgılanan mukoproteinler sonucu meydana gelebileceği de tesbit edilmiştir.

Cryoglobulinlerin özelliklerine sahip paraproteinler tümör hücreleri tarafından salgılanabilirler ve diffüz endokapiller ve fokal mezanjial proliferasyona neden olmak suretiyle böbrek hasan meydana getirebilirler. Böbrek yetmezlikte ağır vakalarda, fibrin trombusları ve ekstrakapiller epitelyal yarım aylar saptanır.

Böbrek dışı malignitelerde endomembranöz ve subepitelyal immün birikintiler de tesbit edilir, İmmünofluoresan teknikler ekseriya cryoglobulin özdeş immünglobülin türlerine ait granüler birikintileri ortaya çıkarırlar. Nitekim immünglobülinlerin monoklonal tarzda yükselmeleri neoplastik hastalıklarda da görülebilir ve bunlar glomerüler birikintiler meydana getirebilir.

Waldenstrom makroglobülinemisi sonucu oluşan disproteinemide monoklonal IgM'den ibaret glomerüler subendotelyal birikintiler tesbit edilmiştir.

Normal dolaşan immünglobülinler glomerüler lezyonların yanısıra tübüler bozukluklara da neden olabilir. Yetişkin Fanconi sendromu, * multiple myelom ve hafif zincir hastalığının varyantlarında sıklıkla bildirilmiştir (1).

7. İmmün kompleks glomerülonefriti

Nefrotik sendroma sebep olduğu bildirilen maligniteler arasında lenfoma, lösemi, akciğer, mide ve kolon kanserleri yer alır. Bronkojenik kanserli 128 hastalığı içeren bir seride % 2.3 nisbetinde nefrotik sendrom tesbit edilmiştir (1, 8).

Malignitenin sebep olduğu nefrotik sendrom, sabit bulgular olan proteinüri ve anazarka tarzında ödemle birlikte sinsi olarak ortaya çıkabilir. Nefrotik sendromla birlikte bulunan böbrek dışı neoplazmlı çoğu hastalar 40 yaşın üzerindedir ve çoğu kez ödem nedeniyle hekime başvururlar. Yaşlı bir hastada idiopatik membranöz glomerulonefrit tanısı konduğu zaman, temelde yatan bir malignitenin varlığı düşünülmelidir.

Malignité sonucu ortaya çıkan glomerüler lezyonların histolojik görünümü lenfoma ve kanser olgularında göze çarpan bir farklılık gösterir. İmmünglobulinlerin tipik subepitelyal birikintilerin yer aldığı membranöz glomerülonefrit, kanserin neden olduğu nefrotik sendrom olgularının % 90'ında mevcuttur. Minimal değişiklik ve lobüler glomerulonefrit ise geri kalan kısmını teşkil eder. Oysa lenfomaya bağlı nefrotik sendrom vakalarının ancak % 25'inde membranöz glomerülonefrit vardır ve geri kalan % 75'inde minimal değişiklikler mevcuttur.

Membranöz glomerülonefritli çoğu vakalarda biyopsi örneklerinin immünofluoresan boyaması, egemen bir tarzda IgG, beta IC ve IgM başta olmak üzere granüler birikintilerin varlığını ortaya koyar. Halbuki minimal değişiklik gösterdiği kabul edilen biyopsi örneklerinde immünofluoresans boyama ile negatif sonuç alınır.

Nefrotik sendroma neden olan böbrek dışı malignitelerde immün kompleks meydana geliş mekanizmasının izahı henüz yeterli değildir. Böbrek biyopsisinin negatif immünofluoresan boyası ile sadece minimal bir değişiklik lezyonu gösteren nefrotik sendrom vakalarında immünolojik temel tahminidir. Bununla beraber, membranöz lezyonun, antikor ve tümörle ilgili antijenden ibaret immün komplekslerinin birikimine bağlı olduğu hakkındaki tezi destekleyen mantıki deliller mevcuttur.

Bronkojenik kanserli hastalardan alınan böbrek dokusu, hem yüzey membranları ile hem de tümör ekstraktları ile spesifik olarak reaksiyon veren antikorlar içerir (1, 11, 19). Aynı şekilde kolon kanseri, hipernefroma, malign melanom ve transisyonel kanserli hastalarda böbrek dokusundan tümöre has antijen elde edilmiştir. Kolon kanserli bir hastanın glome-

rüllerinde karsinoembriyonik antijen tesbit edilmiştir (1, 19). Oneorna virusla ilgili antijende akut lösemili iki hastada glomerüllerde ortaya konmuştur. Bu hal özel bir öneme haizdir. Çünkü onkojenik virusla infekte farelerde viral antijenin glomerüllerde ortaya konabildiği immün kompleks glomerülonefriti gelişir. Bazı vakalarda da immünolojik birikintiler tümör için spesifik olmayan bir antijenden ibaret olabilir.

Böbrek dışı maligniteye bağlı immünkompleksle birlikte bulunan nefrotik sendrom tedavisinde iki husus önemlidir. 'Birincisi malignitenin, ikincisi anazarka tarzında ödemin jontrolüdür. Diyetteki tuzun kısıtlanması ve diüretiklerin kullanılması sıvı birikiminin semptomatik tedavisi hastanın durumunu düzeltir.

Mide kanserine eşlik eden membranöz glomerülonefrit tümör rezeksiyonunun takiben gerileyebilir. Hodgkin hastalığı ve diğer lenfomalann remisyonu esnasında minimal değişiklik sonucu oluşan nefrotik sendrom da remisyona girebilir (1).

8. İntrovasküler pıhtılaşma sonucu oluşan böbrek bozuklukları

Yaygın damar içi pıhtılaşma hem metastaz yapan kanserler ve hem de hematolojik malignitelerde ortaya çıkar ve renal tübüler nekroza bağlı akut böbrek yetmezliği ile sonlanabilir. Bu ağır komplikasyon, en sık olarak mürinin tromboplastik tabiatına bağlı olarak, mürin salgılayan adenokarsinomlu hastalarda ve kemoterapiyi takiben **harap** olan lokositlerden tromboplastinin liberasyonunun bir sonucu olarak pronyelositik veya normomyelomonositik lösemili hastalarda müşahade edilir (1,20).

9. Terapötik orijinli böbrek komplikasyonları

Çeşitli neoplazmların tedavisinde pelvis ve karnın irradasyonu 6-12 aylık bir intervalden sonra klinik olarak ancak belirgin hale gelen bir interstisyel nefritle sonlanabilir. Radyasyon nefritinin belirtileri: proteinüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliğini içerir. Bu tür nefrit vakalarında % 30-50 nisbetinde bir mortalité bildirilmiştir. Kısa bir period esnasında verilen minimum toksik radyasyon dozu 2500 raddır. Radyasyon nefropatisi böbreğin uygun şekilde korunmasıyla önlenebilir (1).

Malign tümörlü hastalarda kemoterapötik ilaçlarla tedavi sonucu böbrek komplikasyonları da gelişebilir. Verilen immünoşüpressiflerle infeksiyonlara karşı lüzumlu lenfositleri içeren hücreler harap olurlar. Bunun sonucu infeksiyonlara meyil artar.

Nefrotoksik olduğu bilinen kemoterapötik ajanlardan en önemlileri methotrexate, streptozotocin, adriamycin, promycin ve mithramycindir. Başta cyclophosphamide ve vincristine olmak üzere kemoterapide kullanılan diğer bazı ilaçlarda uygun olmayan ADH sekrasyonu sendromuna yol açarlar (1, 21).

Malign tümörlerde ayrıca ADH'a rezistan diabetes insipidus da meydana gelebilir. (Ayrıca böbrek amiloidozunun eşlik ettiği veya etmediği disproteinemiler bazı hastalarda nefrojenik diabetes insipidusa sebep olur). Çeşitli neoplazmlarla komplike olan hem hiperkalsemi ve hipopotasemide idrarı maksimal olarak konsantre edememe yeteneği ile sonuçlanabilir.

Böbrek dışı malign hastalıklar, özellikle bronkojenik kanserler, idrarla sodyum kaybı ve idrarın sabit hiperozmolaritesi ile birlikte bulunan inatçı hiponatremi ile karakterize uygun olmayan ADH sendromuna neden olabilirler. Bu vakalarda glomerüller filtrasyonu normal veya normalin üstündedir. Su kısıtlanması ile hiponatremi düzelir. Bu sendrom bir çok malign hastalıklarda bildirilmiştir, fakat en sık olarak yulaf hücreli bronkojenik kanserli hastalarda gözlenir. Yüksek ADH seviyeleri bu hastaların hem plazmasında hem de direkt olarak tümör ekstraktalında içinde ortaya konmuştur. Tümörün cerrahi veya tıbbi tedavisi ekseriya hiponatremiyi düzeltir (1, 22).

Kusma ve ishale bağlı sodyum klorürün gastro intestinal kayıpları ekseriya malign hastalığa eşlik eder ve şiddetli volem azalması sonucu akut tübüler nekroz (vazomotor nefropati) gelişebilir. Malign tümörlerin tedavisinde kullanılan birçok ilaçlarda kusma ve ishale neden olan yan etkilere sahiptirler. Dehidratasyon ve intravenöz pyelografi sonucu özellikle multiple myeloma vakalarında akut böbrek yetmezliğinin husule geldiği bilinmektedir. Pyelografi sonucu akut böbrek yetmezliğinin patogenezinde purgatiflerle barsakların boşaltılmasına bağlı hazırlayıcı diare ile kontrast maddenin direkt toksik etkisi önemli rol oynamaktadır.

Malign tümörlerin tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar neticede böbrekler üzerine zararlı etki edebilirler. Örneğin meme kanserlerinin metastazlarını tedavide kullanılan androjenler hiperkalsemiye neden olma yönünden suçlandırılmışlardır (23).

Malign tümörlü hastalarda Uriner traktusun infeksiyonları ve pyelonefrit gelişmesi de ayrı bir risk olarak karşımıza çıkar. Bu hastalarda gerek hücrenin aracılık ettiği ve gerekse humoral immüniteye ait bozulmuş olan immün cevaplılığa bağlı infeksiyonlara karşı normal duyarlılıktan daha yüksek bir duyarlılık vardır.

Sistemik malignitelerde çeşitli tübüler bozukluklar ortaya çıkabilir. Renal tübüler asidoz şeklinde proksimal tubulus disfonksiyonu özellikle hafif zincir hastalığı, multiple myeloma, lösemi ve muhtelif kanserli hastalarda ve hiperglobülinemi, amiloidoz, hiperkalsemi gibi tümörle ilgili anormalliklere bağlı durumlarda tarif edilmiştir. Çoğu vakalarda defekt, aminoasidüri, fosfatüri, ürikozüri, glikozüri ve potasyum itrahımı içeren yetişkin Fanconi sendromu gibi proksimal tubulus fonksiyonu anormallikleri

ile birlikte. Malignite tanısı konmuş hastaların % 16'sında aminoasidüri kaydedilir (1, 24).

Çoğu vakalarda tubulus fonksiyon bozukluklarının izahı yönünden temelde yatırı mekanizmalar karanlık kalmaktadır. Bununla beraber, myelositer lösemili hastalarda artmış bulunan serum ve idrar neuramidase konsantrasyonlarının tübüler disfonksiyondan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Bozulmuş olan asid ekskresyonu ve anormal dilüsyon ve konstrasyon mekanizmaları ile kendini ortaya

koyan distal tubulus fonksiyon bozukluğu da görülebilir.

Fanconi sendromu ile birlikte olan malignite vakalarında artmış bulunan urat klirensi tümör hücrelerinin süratli yıkımı veya terapötik tahribi nedeniyle ortaya çıkan hiperürisemiye bağlı akut böbrek yetmezliğine karşı adeta koruma vasıtası sağlayarak faydalı olabilir. Malignitenin sebep olduğu tubulus bozukluklarının spesifik tedavisi gerekmez. Eğer renal tübüler asidoz ağır olursa, oral bikarbonat ilaveleri faydalı olabilir (1).

KAYNAKLAR

- Hamburger J, J Crosnier, JP Grünfeld: Nephrology., John Wiley and Sons Inc., p: 813, New York 1979.
- Suki WN and G Eknayan: The kidney in systemic disease. A Wiley biomedical publication., John Wiley and Sons., p:95., New York 1976.
- Richmond J, RS Sherman, HD Diamond and LF Graver: Renal lesions associated with malignant lymphomas., Am. J. Med. 32: 184, 1962.
- Lundberg WB, ED Cadman, SC Finch and RL Capizzi: Renal failure secondary to leukemic infiltration of the kidneys., Am. J. Med. 62: 636, 1977.
- Morris III, J Wiener: The renal lesions in leukemia., Am. J. Med. Sci., 241: 512, 1961.
- Sternby Nil: Studies in enlargement of leukemic kidneys., Acta Haematol. (Basel), 14: 354, 1955.
- Zevler WW, G Flatz: Acut childhood leukemia. A ten year study, Am. J. Dis. Child., 100: 886, 1960.
- Kiely JM, RD Wagoner, KF Nolley: Renal compications of lypoma., Ann. Intern. Med., 71: 1159, 1969.
- Plager J, L Stutzman: Acut nephrotic syndrome as a manifestation of active Hodgkin's disease., Am. J. Med. 50: 56, 1970.
- Kinsley RE: Hypercalcemia associated with leukemia., Arch. Intern. Med., 118: 14, 1966.
- De Wardener HE: The kidney. An outline of normal and abnormal structure and function. Fou: h Edition., Churchill Livingstone, p: 292, 380, London 1973.
- Afzal Mir M: Renal ixcretion of uric acid and its relation to relapse and remission in acute myeloid leukemia. Nephron 19: 69, 1977.
- Black SD and NF Jones: Renal Disease., Fourth Edition, Blackwell Scientific Publications., p: 144, 442 Oxford, 1979.
- Kanwar YS, JR Manaligod: Leukemic urate nephropathy., Arch. Path., 99:467, 1975.
- Earley LE and CW Gottschalk: Strauss and Welt's Diseases of the kidney. Third edition, Little Brown and Company., Boston, p: 1225, 1979.
- Hopper J, Tumor related renal lesions. Ann. Intern. Med., 81:550, 1974.
- Azzopardi JG, T Lehner: Systemic amyloidosis and malignant disease., J. Clin. Path. 19: 539, 1966.
- Higgins MR, ER Russel, WJS Still: Nephrotic syndrome with oat cell carcinoma., Brit. Med. J., 3: 450, 1974.
- Consantanza ME, VE Pinn, PS Schwartz, L Nathanson: Carcinoembryonic antigen-antibody complexes in a patient. With colonic carcinoma and nephrotic syndrome. New. Eng. J. Med. 289: 520, 1973.
- Scharze EW; Pathoanatomical features of the kidney in myelomonocytic and chronic lymphocytic leukemia., Wirchows. Arch. Path. Anat., 368: 243, 1975.
- Cutting HO: Inapropriate secretion of antidiuretic ormone secondary to vincristine therapy. Amer. J. Med. 51: 269, 1971.
- Fichman M, J Bethune: Effect of neoplasms on renal electrolyte function., Ann. N.Y. Acad. Sci., 230: 448, 1973.
- Cardell BS: Role of cytotoxic agents in production of amiloidosis in Hodgkin's disease., Brit. Med. J., 1: 1145, 1961.
- Wiseman C, RF Mc Gregor, KB Mc Credie: Urinary aminoacid excretion in acute leukemia., Cancer, 38: 219, 1976.
- Olssen CA, JD Mozen, RO La Ferte: Pulmonary cancer metastasis to the kidney., A common renal neoplasm., J. Urol. (Baltimore), 105: 492., 1971.