

Akut Tübülointerstisyel Nefritin Nadir Bir Nedeni: Retroperitoneal Fibrozis

A Rare Cause of Acute Tubulointerstitial Nephritis: Retroperitoneal Fibrosis: Case Report

Şimal KÖKSAL CEVHER,^a
Ezgi ÇOŞKUN YENİGÜN,^a
Ramazan ÖZTÜRK,^b
Didem TURGUT,^c
Nihal ÖZKAYAR,^a
Nergiz BAYRAKÇI,^a
Fatih DEDE^a

^aNefroloji Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Ankara

^bNefroloji Kliniği,
Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi,
Kırıkkale

^cNefroloji Kliniği,
Amasya Üniversitesi
Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Amasya

Geliş Tarihi/Received: 03.07.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 12.10.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Şimal KÖKSAL CEVHER
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
simkoksal@hotmail.com

doi:10.5336/intermed.2015-47087

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

ÖZET Retroperitoneal fibrozis; retroperitonun kronik nonspesifik inflamasyonu ve retroperitoneal yapıları içine alan fibrosklerotik doku gelişimi ile karakterize, etiyojisi net olmayan nadir bir hastalıktır. Erken semptomları nonspesifiktir ve kesin tanıya sıklıkla obstrüktif üropati ya da böbrek hasarı geliştiğinde ulaşılmaktadır. Sıklıkla obstrüksiyon giderildikten sonra böbrek hasarı ortadan kaybolmaktadır. Ancak obstrüksiyon giderilmesine rağmen böbrek fonksiyonları düzelmeyen vakalarda tübülointerstisyel nefrit gibi intrinsek nedenlerin de tabloya eşlik edebileceği düşünülerek renal biyopsi yapılmalıdır. Bu çalışmada, akut böbrek hasarı ile başvuran, retroperitoneal fibrozise bağlı bilateral hidronefroz tespit edilen ve renal biyopside tübülointerstisyel nefrit saptanan olgu literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı; nefrit, interstisyel; retroperitoneal fibrozis

ABSTRACT Retroperitoneal fibrosis is a rare disease of unclear etiology, which is characterized by a chronic non-specific inflammation of the retroperitoneum and development of fibrosclerotic tissues involving retroperitoneal structures. The early symptoms are non-specific and an accurate diagnosis is often achieved only subsequent to urological obstruction or the occurrence of renal failure. Kidney injury frequently disappears after renal obstruction is removed. However, in the cases where renal functions do not recover though renal obstruction is removed, renal biopsy should be applied by taking into account that intrinsic causes such as tubulointerstitial nephritis may accompany the table as well. In this report, we presented a case -along with the literature- who admitted with acute kidney injury and for whom bilateral hydronephrose is detected based on retroperitoneal fibrosis and whose renal biopsy reveals tubulointerstitial nephritis.

Key Words: Acute kidney injury; nephritis, interstitial; retroperitoneal fibrosis

Türkiye Klinikleri J Intern Med 2016;1(2):99-102

Retroperitoneal fibrozis (RPF), sıklıkla orta yaş grubunda görülen, retroperitoneal yapıları içine alan fibrosklerotik doku ile karakterize kronik, inflamatuvar, nadir görülen bir hastalıktır. RPF insidansı yaklaşık 1-2/100.000'dir.¹ Açıklanamayan persistan karın, sırt ve yan ağrısı olan hastalarda retroperitoneal hastalık tanısı için klinik şüphe ile birlikte görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır.¹ RPF'ye bağlı böbrek hasarının nedeni, sıklıkla üreter basısı ile oluşan hidronefroza sekonder gelişen postrenal akut böbrek hasarı (ABH)'dir. Obstrüksiyon giderildikten sonra sıklıkla böbrek hasarı ortadan kaybolmaktadır. Bu çalışmada, renal pasaj sağlandığı hâlde böbrek fonksiyon testlerinde gerilememe olmaması üze-

rine yapılan renal biyopside akut tübülointerstiyel nefrit (ATİN) saptanan 59 yaşındaki erkek olgu sunularak, literatürde sık rastlanmayan RPF ve ATİN birlikteliğine değinilmiştir.

OLGU SUNUMU

Elli dokuz yaşındaki erkek olgu, persistan karın ağrısı, her iki yan ağrısı, idrar miktarında azalma ve hâlsizlik şikâyetleri ile nefroloji polikliniğine başvurdu. İki ay önce rutin kontrolleri sırasında bakılan serum kreatinin düzeyi 0,85 mg/dL olan olgu, yapılan tetkiklerde kreatinin düzeyi 4,6 mg/dL olarak gelmesi üzerine ABH tanısı ile nefroloji servisine yatırıldı. Nefrotoksik ajan kullanımı ve kronik hastalık öyküsü olmayan olguda, prerenal böbrek hasarı yapabilecek nedenler sorgulanarak ekarte edildi. Olgunun 25 paket/yıl sigara içimi vardı. Fizik muayenesinde kan basıncı 120/75 mmHg, batında istemli defans ve bilateral eser miktarda pretibial ödem saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde üre: 74 mg/dL, kreatinin: 4,6 mg/dL, beyaz küre: 7.200 /mm³, hemoglobin: 13,5 g/dL, sedimentasyon: 35 (0-16) mm/saat, C-reaktif protein (CRP): 22 (0,2-5) mg/L olup, diğer laboratuvar değerleri normal saptandı. İdrar sedimentinde 3 lökosit, 3 eritrosit görüldü. Yirmi dört saatlik idrarda proteinüri: 0,8 g olarak saptandı. ABH etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerde antinükleer antikor (ANA), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), anti-GBM (glomerüler bazal membran) negatif, immünglobulinler (Ig), C3 ve C4 normal aralıkta saptandı. İdrar immünfiksasyon elektroforezinde monoklonal gamapati izlenmedi. Üriner sistem ultrasonografi (USG)'sinde, bilateral grade 1 hidroüreteronefroz (HUN) saptanan olgunun üriner kateterizasyon sonrası HUN'de gerileme olmaması üzerine abdominal dinamik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. MRG'de, böbrek orta pol düzeyinden başlayıp iliak arter bifurkasyonunu da içine alarak, S2 vertebra distaline kadar devam eden, aortayı çevreleyen, RPF ile uyumlu yumuşak doku artışı saptandı. Sol böbrekte grade 2, sağ böbrekte grade 1 HUN belirlendi. Bunun üzerine üroloji bölümü ile konsülte edilen olguya bilateral double-J kateteri takılarak izlem altına alındı. Ancak double-J kateter sonrası yedinci

günde yapılan renal USG'de bilateral HUN kaybolduğu hâlde kreatinin düzeyi 3,8 mg/dL'de takılan olguya, kreatininde beklenen düşme olmaması üzerine kateterizasyondan bir hafta sonra renal biyopsi yapıldı. Renal biyopside, alınan 17 glomerülden üçünde segmental skleroz dışında diğer glomerüller normal olup interstisyumda yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu saptandı ve TİN ile uyumlu olarak rapor edildi. RPF varlığı nedeni ile IgG4 ilişkili hastalık ön tanısı ile "periyodik asit-schiff" ve "metenamin gümüş boyaması" yapıldı ve IgG4+ plazma hücresi izlenmedi. Travma ve ilaç kullanım öyküsü olmayan olgunun etiyojiye yönelik yapılan diğer incelemelerinde otoimmün ve malign hastalıklar yönünden özellik saptanmaması üzerine idiyopatik RPF olarak kabul edildi. ATİN yapabilecek tüm nedenler tarandıktan sonra etiyojiyi aydınlatacak bir neden bulunamadı. Olguya 40 mg/gün metilprednizolon ve 1 mg/gün kolşisin başlandı. İzlemlerde idrar çıkışı artan ve tedavinin 10. gününde kreatininini 2.2 mg/dL'ye gerileyen olgu taburcu edildi. Olgudan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

TARTIŞMA

RPF, retroperitoneal bölgenin fibrotik doku ile kaplanmasıyla karakterize, kronik, inflamatuvar, nadir görülen bir hastalıktır. En sık 40-60 yaşları arasında görülmektedir, erkek/kadın oranı 3/1 olarak bildirilmiştir.² RPF hastalarının çoğu idiyopattir. Ancak enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, abdominal cerrahi (üretrektomi), beta bloker gibi ilaçlar, radyoterapi ve mesane kanseri gibi malign hastalıklara ikincil de oluşabilmektedir.¹⁻³ İdiyopatik hastalığın abdominal aortadaki aterosklerotik plak antijenlerine karşı gelişen lokal inflamasyon sonucu geliştiği öne sürülse de; sistemik semptomların varlığı, akut faz proteinlerinin yüksek bulunması ve hastalığın diğer organları tutan bazı otoimmün hastalıklarla olan ilişkisi, RPF'nin sistemik inflamatuvar ya da otoimmün bir hastalığın göstergesi olabileceğini akla getirmektedir.¹ RPF ile ATİN birlikteliğine yönelik literatürde kısıtlı sayıda bilgi olmakla birlikte, otoimmün pankreatit ile ilgili bir vaka bildirilmiş

olup, otoimmün pankreatite RPF (%3-8) ve renal parankimal tutulumun (%3,4-35) eşlik edebileceği, renal tutulumun da TİN şeklinde seyredileceği bildirilmiştir.⁴ Bizim olgumuz klinik olarak, sunulan hastadan farklı olmakla birlikte, bu veriler bu iki antitenin birlikte görülebileceğine dair güçlü kanıtlar içermektedir. IgG4 ilişkili hastalıkta da RPF ve TİN birlikteliği mevcuttur. IgG4 ilişkili hastalık; pek çok organı etkileyen, tipik patolojik bulgular ve artmış total IgG ve IgG4 düzeyleri ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Diğer interstisyel nefritlerden farklı olarak sıklıkla ekstrarenal lezyonlar (pankreatit, siyaladenit, lenfadenit gibi), hipokomplementemi, serum IgE artışı ve hipereozinofili ile seyretmektedir.^{5,6} Renal tutulumda, hematüri, proteinüri ile birlikte böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olabilmektedir. Böbrek biyopsisi histolojik incelemede ise IgG4+ plazma hücrelerinden zengin infiltrasyon gösteren zonal TİN, fibrozis ve tübüler atrofi izlenmektedir.⁵ Bizim olgumuzda IgG4 hastalığının RPF dışında diğer sistemik bulguları olmayıp serum total IgG ve IgG4, IgE, eozinofil ve kompleman düzeyleri normal olarak gelmiş ve histolojik incelemede periyodik asit-schiff ve metenamin gümüş boyamada IgG4 hastalığını düşündüren bulgular olmaması üzerine IgG4 hastalığı dışlanmıştır. Zhou ve ark.nın yaptığı çalışmada, RPF için risk faktörleri olarak hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, dislipidemi, serebral vasküler hastalıklar ve sigara maruziyeti gösterilmiştir.³ Olgumuzda ise sayılanlar arasında risk faktörü olarak sadece 25 paket/yıl sigara içimi mevcut olup, predispozan faktör bulunmamakta idi. RPF'nin en sık görülen semptomları karın, yan ve sırt ağrısıdır. Literatürde, ilerlemiş RPF vakalarında nadir de olsa hematüri, venöz tromboembolizme bağlı alt ekstremitelerde ödem, hidrosel, sarılık, spinal

kord basısı bildirilmiştir.^{7,8} Böbrek ve üreter tutulumu sonrası unilateral ya da bilateral hidronefroza da sıklıkla gelişebilmektedir.⁶ RPF tanısı, persistan, lokalize edilemeyen, postür ile değişmeyen sırt, yan ya da karın ağrısı olan hastalarda klinik şüphe ile görüntüleme yöntemlerine başvurulması sonrası konulmaktadır. Tanıda görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi ve MRG'den yararlanılmaktadır. İdiyopatik RPF radyolojik olarak renal hilus düzeyinden iliak damarlara kadar uzanan, çoğunlukla üreteri kaplayan iyi sınırlı, irregüler, yumuşak dansitede kitle olarak görünmektedir.³ Son yıllarda, düşük spesifitesine rağmen özellikle retroperitoneal bölgenin metabolik ve inflamatuvar aktivitesinin tanısı ve tedaviye yanıtın takibinde 18F-florodeoksiglukoz ile yapılan pozitron emisyon tomografi (PET)'nin faydalı olabileceği belirtilmektedir. Ancak, PET testi rutin kullanım için oldukça pahalı bir tetkiktir.⁹ RPF tedavisinde başta kortikosteroidler olmak üzere azatioprin, siklofosamid, mikofenolat mofetil gibi immünsüpresif ilaçlardan oluşmaktadır. Selektif östrojen modülatörü olan tamoksifen ve antifibrotik, antiinflamatuvar ve immünsüpresif özellikleri olan kolşisin de kullanılabilir. En sık uygulanan protokol ise metilprednizolonun 40-60 mg/gün dozunda başlanıp iki-üç ay içinde azaltılarak 10 mg/gün dozunda bir-iki yıl süren idame tedavisinden oluşmaktadır.¹⁰ Obstrüktif üropati bulunan hastalara ise açık veya laparoskopik üreterolizis uygulanmaktadır. RPF, böbrek hasarı gibi ciddi komplikasyonlara neden olmakla birlikte, uygun tedavi edilen hastalarda prognoz iyi olmaktadır. TİN, RPF'nin böbrekteki tutulum şekillerinden biridir. Bu nedenle double-J kateterizasyona ya da üreterolizise rağmen düzelmeyen RPF zemininde gelişen böbrek hasarında etiyojolojiyi araştırmak için renal biyopsi yapılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006;367(9506):241-51.
2. Nakada SY, Hsu TH. Retroperitoneal fibrosis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p.1165-68.
3. Zhou HJ, Yan Y, Zhou B, Lan TF, Wang XY, Li CS. Retroperitoneal fibrosis: a retrospective clinical data analysis of 30 patients in a 10-year period. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128(6):804-10.
4. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology* 2007;242(3):791-801.
5. Guma M, Firestein GS. IgG4-related diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26(4):425-38.
6. Saeki T, Kawano M. IgG4-related kidney disease. *Kidney Int* 2014;85(2):251-7.
7. van Bommel E. Retroperitoneal fibrosis. *Neth J Med* 2002;60(6):231-42.
8. Vivas I, Nicolás A, Velázquez P, Elduayen B, Fernández-Villa T, Martínez-Cuesta A. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestations. *Br J Radiol* 2000;73(866): 214-22.
9. Caiafa RO, Vinuesa AS, Izquierdo RS, Brufau BP, Ayuso Colella JR, Molina CN. Retroperitoneal fibrosis: role of imaging in diagnosis and follow-up. *Radiographics* 2013;33(2):535-52.
10. Cristian S, Cristian M, Cristian P, Constantin G, Savu C, Huri E, et al. Management of idiopathic retroperitoneal fibrosis from the urologist's perspective. *Ther Adv Urol* 2015;7(2):85-99.