

Ürik Asit Nefropatisi ve Testis Tutulumu İle Başvuran Non-Hodgkin Lenfoma (Olgu Sunumu)

A NONHODKGIN LYMPHOMA CASE PRESENTED WITH URIC ACID NEPHROPATHY AND TESTICULAR INVOLVEMENT (CASE REPORT)

Betül KALENDER*, İttr YEĞENAĞA**, Altay ÇELEBİ*, Hülya DAL***

* Yrd.Doç.Dr.,Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

** Prof.Dr.,Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

***Dr.,Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, KOCAELİ

Özet

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)'larda, bizim olgumuzda olduğu gibi, (kemik, testis tutulumu vb.) ektranodal tutulma belirtileri ile sık karşılaşılmaktadır. Ancak hastalığın tedavi öncesi seyrek olarak bildirilen akut spontan tümör lizis sendromuna uyan hiperürisemi, ürik asit nefropatisi, akut böbrek yetersizliği bulguları ile ortaya çıkması tanı ve tedavi aşamalarında gecikmelere yol açmaktadır. Kemoterapiye iyi yanıt vermeleri ve küratif yaklaşımların bulunması nedeniyle olgu sunumu olarak bildirilmesi uygun görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: NHL, Testis tutulumu, Ürik asit nefropatisi, Akut böbrek yetersizliği

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:223-226

Summary

Extranodal (e.g., bony, testicular) involvement are common in patients with NHL as in this case. However, seldom presentation with findings such as hyperuricemia, urate nephropathy and acute renal failure which are compatible with acute spontaneous tumor lysis syndrome may cause to postpone of diagnosis and treatment in patients with NHL. Good responses and curative results can be obtained by chemotherapy, so this case is found to be interesting to report.

Key Words: NHL, Testicular involvement, Urate nephropathy, Acute renal failure

T Klin J Med Sci 1999, 19:223-226

Diffüz, büyük hücreli NHL'lar, genellikle 50 yaşlarında ortaya çıkan, Working Formulation sınıflamasına göre, orta veya yüksek derecede mitotik aktivite gösteren, NHL'ların %20 kadarını oluşturan, bir lenfoma grubudur. Lenf bezi büyümesi (özellikle boyun ve retroperitoneal) veya ektranodal tutulum (gastrointestinal sistem, testis, kemik, tiroid, tükrük bezleri, cilt, beyin) ilk başvuru belirtisi olabilir. Yüksek derecede mitotik aktivite gösteren NHL'larda kemoterapi öncesi akut spontan tümör lizisi olarak tanımlanan (1-3), hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve akut böbrek yetersizliği gibi metabolik komplikasyonlara seyrek rastlanır (1,2). Akut böbrek yetersizliği

Geliş Tarihi: 15.05.1997

Yazışma Adresi: Dr.Betül KALENDER
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç hastalıkları AD, KOCAELİ

gelişimi ile tümör kitlesinin büyüklüğü ve serum LDH ve ürik asit düzeyi yüksekliği arasında pozitif ilişki vardır (2). Cohen ve arkadaşlarının (2) Burkitt lenfomalı 46 hastadan oluşan serisinde, 2 olguda kemoterapi öncesi hiperürisemik böbrek yetersizliği gelişmiş ve bu spontan tümör lizis sendromuna bağlanmıştır. Hande ve arkadaşlarının (4) NHL'lı 102 hastadan oluşan serisinde ise kemoterapi öncesi spontan tümör lizis sendromu bulguları hiç görülmemiştir.

Olgu Sunumu

47 yaşındaki erkek hasta, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine, yaklaşık bir ay önce başlayan sırt-göğüs ağrısı, kollar ve bacaklarda ağrı, halsizlik, iştahsızlık, ağız kuruluğu, kilo kaybı (bir ayda 8 kg) yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayenesinde, vücut yapısı zayıf, şuur açık, aktif, soluk görünümde idi. Yüzeysel lenfadenopati,

Tablo 1. Hastanın hematolojik ve biyokimyasal değerleri

Parametre	İlk başvuru	Yatış, 1.gün	15. gün	Kemoterapi öncesi	3. kür kemoterapi sonrası
Lökosit mm ³	5400	5000	4200	6300	5400
Hemoglobin gr/dl	11.0	5.8	7.1	6.6	11.3
Hematokrit %	32	17.1	20.6	19.5	32.5
ESH mm/saat	100	135	-	-	21
Üre mg/dl	85	280	133	30	48
Kreatinin mg/dl	1.2	12.7	5.2	0.9	0.7
Ürik asit mg/dl	-	22.1	6.1	2.0	8.2
Potasyum mEq/L	-	6.7	3.8	4.3	4.1
Kalsiyum mg/dl	12.1	8.7	7.8	8.7	11.9
ALP U/L	168	447	-	-	189
Fosfor mg/dl	-	5.5	-	-	-
LDH U/L	-	721	-	-	-

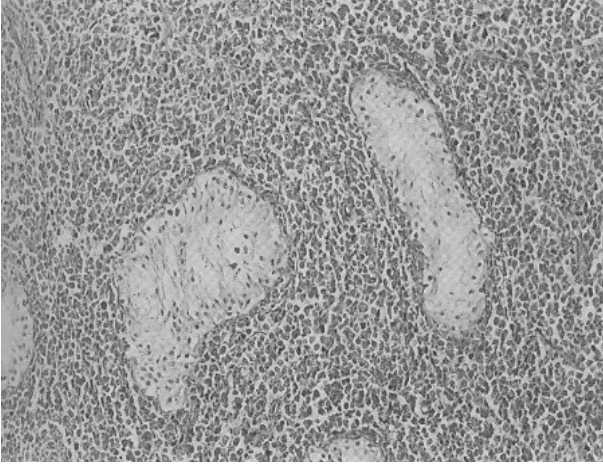
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

ALP: Alkali fosfataz

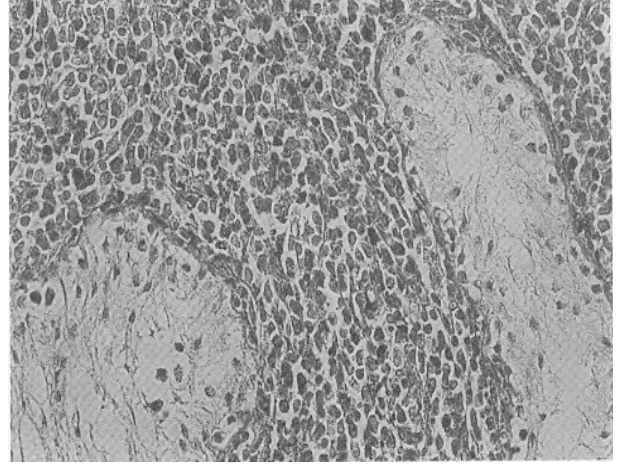
LDH: Laktik dehidrogenaz

ödem, ikter, ateş yoktu. Toraks ön-arka çapı artmış, ekspiryum uzamıştı. Hepatosplenomegali saptanmadı. Kan basıncı 130/80 mmHg, kalp hızı 80/dk. düzenli idi. Tam idrar tetkikinde özellik yoktu. Yapılan rutin hematolojik ve biyokimya tetkikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastada prostatizm bulguları ve bilateral skrotal şişlik bulunması nedeniyle metastatik prostat veya testis tümörü açısından değerlendirilmek üzere üroloji polikliniğine gönderildi. Hastanın skrotal USG'sinde, seminomla uyumlu olduğu düşünülen, sağ testiste parankimi tama yakın tutan, hipoekojen solid lezyon, tüm batın USG'sinde ise paraaortakaval multipl lenfadenopati tesbit edildi. Tüm batın BT incelemesinde paraaortakaval multipl kümelenmiş lenf nodülleri görüldü. Hastanın iç hastalıkları servisine yatırıldığı zaman yapılan tetkiklerinde, Tablo 1'de görüldüğü gibi, derin normokrom normositer anemi, sedimentasyon, üre, kreatinin, ürik asit, potasyum düzeylerinde yükselme dikkati çekiyordu. Hastaya, ürik asit nefropatisi, akut böbrek yetersizliği, NHL, testis tümörü, kemik tutulumu ön tanıları ile Allopurinol 150mg günde iki kez, forse diürez, hiperpotasemiye yönelik olarak glukoz-insülin içeren sıvı tedavisi başlatıldı ve günlük sıvı-elektrolit dengesi takip edildi. Diyaliz tedavisine gereksinim olmadı. Eritrosit süspansiyonu hazırlanamadığı için beş ünite tam kan transfüzyonu yapıldı. Sağ orşiektomi yapıldı. Çekilen di-

rekt kemik grafilinde sağ el 2.distal falanksında bir adet litik lezyon görüldü ve metastazla uyumlu olmadığı düşünüldü. Tüm vücut kemik sintigrafisinde yaygın kemik tutulumu rapor edildi. Düzelmeyen anemisi nedeniyle kemik iliği aspirasyonu yapıldı, yetersiz gelen materyalde, lenfosit hakimiyeti dışında özellik yoktu. Kemik iliği biyopsisi yapıldı, fakat materyal elde edilemedi. Orşiektomi ile elde edilen, 5x4x3 cm ölçülerinde testis ve epididimden oluşan materyalin testise ait kesitlerinde sınırları seçilemeyen, yaklaşık 3.5x2.5x2 cm ölçüsünde kirli sarı renkte, homojen yapıda solid tümoral kitle izlendi. Hazırlanan kesitlerde mikroskopik olarak, testis stromasında difüz infiltrasyon oluşturmuş, büyük çoğunluğu belirgin bir ya da iki nükleolus yapısı içeren, nükleer membranı düzgün, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerin izlendiği neoplazi görüldü (Şekil 1, 2). Histopatolojik tanı, DİFFÜZ BÜYÜK HÜCRELİ NONHODGKİN MALİGN LENFOMA olarak belirtildi. Yukarıda belirtilen tedavi sonucu hastanın akut böbrek yetersizliği ile ilgili biyokimya parametreleri bir aylık sürede düzeldi (Tablo 1) ve kombine kemoterapi olarak; Cyclophosphamide 750 mg İV. 1.gün, Hydroxydaunorubicin (Adriamycin) 40 mg İV. 1. gün, Oncovin(Vincristine) 2 mg İV. 1.gün, Prednisolone 100 mg PO. 5 gün'den oluşan CHOP protokolü, her 21 günde bir tekrarlanmak üzere başlatıldı. 3. kür kemoterapiyi takiben yine



Şekil 1. Hematoksilen-Eozin (H-E), × 10 Testis biyopsi materyali.



Şekil 2. H-E, × 20 Testis biyopsi materyali.

Tablo 1'de görüldüğü gibi, hastanın hematolojik parametreleri transfüzyona gereksinim olmadan yükseldi, ağırları azaldı, genel durumu düzeldi.

Tartışma

Hastamızın ilk başvurusunda, yaygın kemik ağrılarının olması, sedimentasyon yüksekliği, hiperkalsemi saptanması ayırıcı tanıda ilk olarak Multipl Myelom (MM)'u düşündürdü. Ancak, alkali fosfatazin yüksek olması, serum proteinlerinde MM'da beklenen değişikliklerin olmaması ve yetersiz kemik iliği materyalinde MM'u destekleyen bulguların görülmemesi bizi bu tanıdan uzaklaştırdı.

Genellikle daha ileri yaşlarda görülmesine rağmen, erkeklerde en sık rastlanan malignitelerden biri olan ve yaygın kemik metastazı yapabilen, prostat karsinomu ayırıcı tanıda ele alındı. Hastanın PSA değeri yüksekti ama daha önceden yapılan rektal tuşeye bağlandı. Yapılan prostat biyopsisinde maligniteye rastlanmadı ve bu tanıdan uzaklaşıldı.

Skrotal USG'de sağ testiste görülen kitle, Seminom ve Seminom olmayan testis tümörlerini akla getirdi. AFP ve hCG gibi tümör marker'ları yüksek bulunmadı. Lenf yayılımı nedeniyle retroperitoneal lenfadenopatilere rastlanması olağan olmasına rağmen, yaygın kemik metastazları ve hiperürisemi, primer testis tümörlerinin ilk klinik belirtileri arasında olmadığından bu tanıdan uzaklaşıldı.

Ekstranodal tutulma belirtileri ile ortaya çıkan; NHL'lar, ayırıcı tanıda ilk düşünülen ön tanılar

arasında idi. Sağ orşiektomi sonucu elde edilen materyalin incelenmesi ile belirtilen histopatolojik tanı bu düşüncemizi doğruladı. Hastada, kemik ve testis tutulması şeklinde birden fazla ekstranodal tutulmanın ve kilo kaybı gibi sistemik belirtilerin varlığı nedeniyle, hastalık diffüz büyük hücreli NHL evre IV B olarak tanımlandı. Kemik tutulumunun, en sık olarak, orta derecede malignite gösteren, diffüz büyük hücreli NHL'larda görüldüğü bildirilmektedir (5,6). Testiküler lenfoma, testis neoplazmalarının yaklaşık %5 gibi küçük bir oranını oluşturmaya karşın germ hücre tümörlerinden sonra testis tümörleri arasında ilk sırada yer alır ve en sık olarak, B hücre kökenli, diffüz büyük hücreli lenfomalarda görülür (7). Testiküler kitle, lenfomalı hastalarda ilk başvuru yakınması olabildiği gibi (8), genellikle sistemik hastalıkla birlikte bulunur. Büyük serilerde, testis tutulumu olan olgularda, ortalama yaşam süresinin bir yıldan az olduğu bildirilmektedir (7,9).

NHL'larda kemoterapi öncesi hiperürisemi görülmesi seyrek rastlanan bir metabolik bulgudur (1,2). 10 mg/dl'yi aşan serum ürik asit düzeyinde, ürik asit nefropatisi ve akut böbrek yetersizliği gelişebilir (1,10). Ürik asit kristallerinin, distal ve kollektör tüplerde çökmesi ile oluşan mekanik obstrüksiyonun sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir (1,11).

Hematolojik ve solid tümörlerde hiperürisemi ve hiperürisemik böbrek yetersizliği, hiperpotasemi, hiperfosfatemi gibi metabolik bozukluklar akut tümör lizis sendromu olarak tanımlanmaktadır.

Akut tümör lizisin kemoterapi veya radyoterapi öncesi görülmesi spontan akut tümör lizis sendromu olarak adlandırılmakta ve seyrek bildirilmektedir. Kemoterapi sonrası akut tümör lizis gelişimine ise oldukça sık rastlanmaktadır (1-3). Cohen ve ark. (2) Burkitt lenfomalı hastalardan oluşan serisinde , kemoterapi öncesi 46 hastanın 15'inde hiperürisemi saptanmış ama sadece 2 hastada spontan akut tümör lizis sendromu ortaya çıkmış ve hiperürisemik böbrek yetersizliği nedeniyle diyaliz tedavisi uygulanmıştır. 3 hastalarında ise kemoterapi sonrası hiperürisemik böbrek yetersizliği gelişmiştir. Akut spontan tümör lizis'li bir Burkitt lenfoma olgusu da Jasek ve Day (3) tarafından bildirilmiştir.

Hande ve ark.(4) ise bu sendromu dört laboratuvar parametresinden (serum fosfat ürat, potasyum ve BUN) ikisinde değişiklik saptanması durumunda laboratuvar tümör lizis sendromu, akut böbrek yetersizliği ve ciddi hiperpotasemi varlığında ise klinik tümör lizis sendromu olarak iki farklı tablo olarak değerlendirirler (4). Bu yazar ve arkadaşlarının serisinde tedavi öncesi spontan tümör lizis sendromu hiç saptanmamış olup, kemoterapi sonrası laboratuvar tümör lizis sendromu %42, klinik tümör lizis sendromu ise %6 oranında bildirilmiştir.

Olgumuz hiperürisemi, hiperpotasemi, azotemi ve oligürik akut böbrek yetersizliği ile spontan tümör lizis sendromu olarak değerlendirilmiştir. Yukarıda belirtildiği gibi kemoterapi öncesi spontan tümör lizis sendromu görülmesi çok nadirdir.

Malign hastalıkların seyrinde sık rastlanan, ciddi bir komplikasyon olan, hiperkalseminin, NHL'lı hastalarda , kemik ve kemik iliği tutulumu olsa bile çok sık görülmediği belirtilmektedir (12). Burt ve arkadaşları (13) 484 non-Hodgkin lenfomalı hastanın değerlendirildiği serilerinde hiperkalsemi sıklığını %13 olarak bildirmişlerdir.

Diffüz, büyük hücreli NHL'lı hastalarda, birden fazla ektranodal tutulum olması, kemik iliği infiltrasyonu, sistemik semptomların varlığı, LDH düzeyinde belirgin yükseklik gibi kriterler, kötü prognoz göstergeleri olarak kabul edilmektedir. Evre IV'deki, orta-yüksek derecede malignansi gösteren diffüz, büyük hücreli NHL'larda, yoğun kombine kemoterapi uygulanır. Bu yoğun kemoterapi programlarıyla ortalama yaşam süresi %50

oranında birkaç aydan 2 yılın üzerine çıkarılmıştır (14,15). Yaygın kemik ağrılarını gidermede, riskli hastalarda santral sinir sisteminin koruyucu tedavisinde ve lokal bası varlığında ise radyoterapi'den yararlanılır.

Bu bilgiler ışığında hastamız, kemik ve testis olmak üzere birden fazla ektranodal tutulum, kemik iliği infiltrasyonu (anemi) ve LDH yüksekliği, B semptomların varlığı gibi kötü prognoz kriterleri gösteren ileri evrede başvurmuş bir olgu idi. Bununla beraber uygulanan kemoterapiden göreceli yarar sağladı. Altı ayın sonunda hastalığın progresyonuna bağlı yaygın kemik ağrıları , aneminin derinleşmesi ve konjestif kalp yetersizliği ile kaybedildi.

KAYNAKLAR

1. Wyntrobe's Clinical Hematology. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, 9th ed. LEA & FEBIGER Philadelphia. London. 1993.
2. Cohen LF et al. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. Am J Med 1980; 68:488-91.
3. Jasek AM et al. Acute spontaneous tumor lysis syndrome. Am J Hematol 1994; 49:488-92.
4. Hande KR et al. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 1993; 94:133-9.
5. Boddie AW et al. Extranodal lymphoma: Surgical and other therapeutic alternatives. Curr Probl Cancer 1982; VI: 9.
6. Freeman C et al. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas Cancer 1972; 29: 252.
7. Doll DC, Weiss RB. Malignant lymphoma of the testis. Am J Med 1986; 81: 515.
8. Duncan PR et al. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma presenting in the testicle: a clinical and pathologic study of 24 cases. Cancer 1980; 45: 1578.
9. Martenson JA et al. Patterns of failure in primary testicular non-Hodgkin's lymphoma J Clin Oncol 1987; 6: 297.
10. Primikiriros N et al. Uric acid excretion in patients with malignant lymphoma. Blood 1961; 17: 701.
11. Fer MF et al. Cancer and the kidney: Renal complications of neoplasms. Am J Med 1981; 71:704-18.
12. Canellos GP. Hypercalcemia in malignant lymphoma and leukemia. Ann NY Acad Sci 1974; 230: 240.
13. Burt EM et al. Incidence of hypercalcemia and malignant neoplasm. Arch Surg 1980; 115:704-7.
14. Yi PI et al. Chemotherapy for large cell lymphoma: A status update. Semin Oncol 1990; 17:60.
15. Hematology Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. Mc Graw-Hill publishing company USA 1991 fourth edition.