

MESANENİN NEFROJENİK ADENOMU

(7 vakanın histopatolojik ve klinik özellikleri, 1 vakada elektronmikroskopik inceleme)

V.UYSAL (*) • B.BAVBEK (*) • I.KILIÇASLAN (*) • M.TUNÇ (**) • H.ANDER (**) • T.ESEN (**) • N.ARAS (**) • Y.AYTEKİN (***)

ÖZET: Bu çalışmada 5 erkek ve 2 kadın vakaya ait 7 mesane nefrojenik adenomu incelendi. Predispozan faktör olarak vakaların 3 ünde mesane tümörü nedeniyle cerrahi girişimler, 1 inde tüberküloz, çocuk olan 1 vakada travmatik üretra rüptürü saptandı. 1 vakada predispozan faktör bulunamadı. 1 vakada ise klinik bilgi alınmadı. Makroskopik olarak 4 vakada papiller yapılar belirdi. Mikroskopik olarak bütün vakalarda nefrojenik adenomun tipik özelliği olan bazal laminaları bulunan kübik epitelle döşeli tubuler yapılar görüldü. Papiller yapıların saptandığı 4 vakanın 3 ünde ayrıca hobnail tarzında hücreler de vardı. Papiller olan ve olmayan tüm vakalarda yüzeyde tek sıra kübik epitel gözlemlendi. Stromada iltihabi infiltrasyon tüm vakalarda saptandı. Ek olarak 2 vakada müsinöz metaplazi, 2 vakada ise in situ karsinom bulunmaktaydı. Elektronmikroskopik olarak incelenen 1 vakada bazal laminaları ve lümenleri bulunan epitelyal hücrelerden oluşan tubuler yapılar belirlendi. Bulgularımız genel anlamda metaplazik orijini destekler nitelikteydi.

SUMMARY: 7 cases with diagnosis nephrogenic adenoma is presented in this study. Three of them had surgical instrumentation for bladder tumor, the 9 year old one had an urethral rupture following a traffic accident and the other one had tuberculosis as predisposing factors. We had no information about one patients history and for the last case no predisposing factor is found. Macroscopically 4 had papiller lesions. In microscopic examination, all cases show tubuler structures with basement membranes, lined by cuboidal epithelial cells, which are typical for nephrogenic adenoma. The four cases with papillary lesions had also the so called hobnail cells. Papillary or not, whole biopsy material have one cell thick cuboidal epithelial-covering on the surface. The stromal area is infiltrated by inflammatory cells. Additionally two cases have mucinous metaplasia and two cases in situ carcinoma. One case is examined ultrastructurally, tubuler structures with a lumina surrounded by epithelial cells and a basement membrane is demonstrated. Our findings seem to support the metaplastic origin.

GİRİŞ

Nefrojenik adenom en sık 40 yaş üzeri erkeklerde mesanede görülen, hematurî, dizürî, pollakürî ve niktürî ile presante olan, predispozan faktör olarak üriner traktüsü ilgilendiren çok çeşitli irritasyonların suçlandığı seyrek görülen bir lezyondur. Etyopatogenezinde değişik görüşler olmakla birlikte metaplazik orijin üzerinde durulmaktadır. (1,2,3,4,7,8,9,11,12,15). Makroskopik olarak genellikle papiller yapıdadır. Mikroskopik olarak kübik ya da kolumnar epitelle döşeli tubulopapiller yapılar en belirgin özelliğidir. Tedavide takip ve endoskopik koterizasyon önerilmektedir (7,11,16).

Seyrek görülmesi, predispozan faktörlerin ilginçliği, kaynaklarda adenokarsinom ile karışabileceğinin belirtilmesi nedeniyle ve tartışmalı olan etyopatogenezi irdelenmek amacıyla bu vakaların bildirilmesi uygun bulundu.

MATERYAL VE METOD

1990-1993 yılları arasında İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji anabilim Dalında nefrojenik adenom tanısı alan 7 vakaya ait 11 biopsi materyali incelendi. Kesitlere hematoxylin-eosin, Periodic-acid schiff (PAS), mucicarmine ve Alcianblue (pH 2.5) uygulandı. İmmünohistokimyasal olarak pansitokeratin ve faktör VIII varlığı araştırıldı. Elektronmikroskopik inceleme için glutaraldehitte fikse edilmiş doku örnekleri rutin yöntemle takip edildi ve Jeol marka elektronmikroskopta incelendi.

BULGULAR

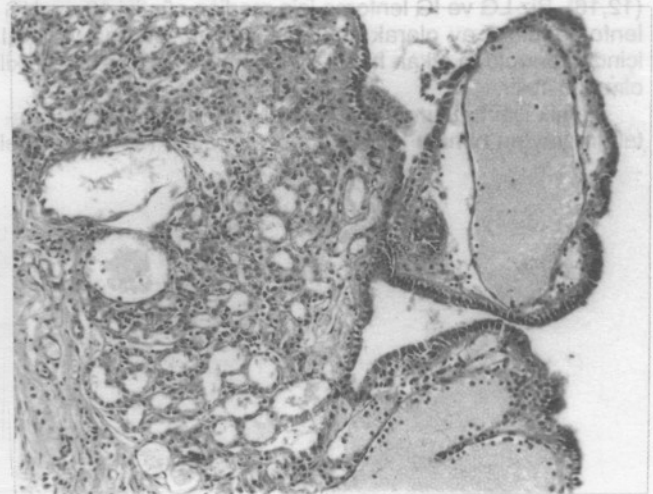
Klinik ve Makroskopik Özellikler.

(Tablo 1)

Önceden mesane değişici epitel hücreli karsinomu (DEH ca) bulunan 65 ve 85 yaşındaki iki erkek hastanın kontrol sistoskapisinde lezyonlar saptandı. Bunlardan birinde tek

TABLO 1: NEFROJENİK ADENOM VAKALARINDA KLİNİK ÖZELLİKLER

Yaş	Cins	Öykü	Geçen süre	Lokalizasyon
11	E	Travmatik üretra rüptürü nefrolitiazis	3 yıl	Sol orifis çevresi
27	K	Neden yok	-	Kubbe
43	E	DEH ca	?	Sistektomide
45	K	Tbc Pyelonefrit	5 yıl	Yaygın
58	E	?	?	?
65	E	DEH ca	4 ay	?
81	E	DEH ca	9 ay	Trigon



Resim 1- Papiller yapılar ve sırt sırta kübik epitelle döşeli tubuler yapılar (Prot. No: 576/90 HEx125)

odak halindeki lezyona in situ karsinom eşlik ediyordu. Diğer vakada ise 6 ay ara ile lezyon trigonda multipl papiller yapılar tarzında görüldü ve rezeke edildi. 43 yaşındaki erkek hastada DEH ca(grade 2, pT1) ve in situ karsinom ne-

* İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

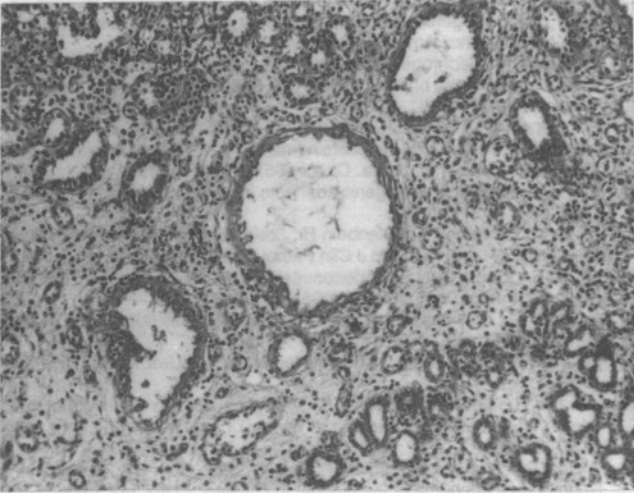
*** İ.Ü.İstanbul Tıp Fak. Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.

deniyle yapılan total sistektomide raslantısal olarak lezyon belirlendi.

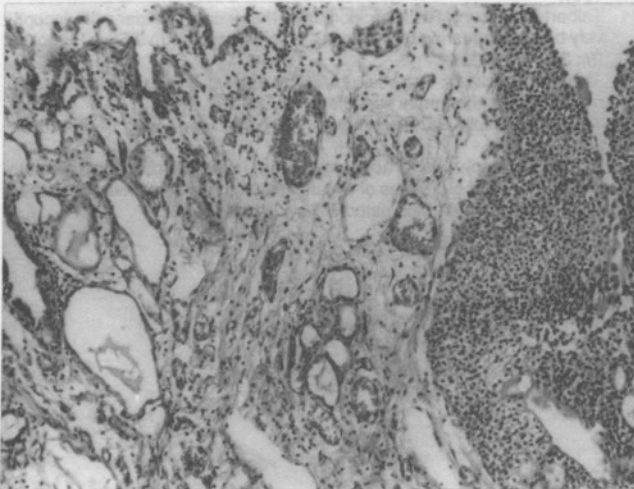
8 yaşında trafik kazası sonucu üretra rüptürüne bağlı komplet üretra darlığı gelişen hastada üretra anastomozu uygulandı. Postoperatif total inkontinans gelişti. 3 yıl sonra (11 yaş) yan ağrısı nedeniyle çekilen IVP de nefrolitiazis ve mesanede dolum defekti saptandı. Sistoskopide sol orifis çevresinde multipl papiller yapılar bulundu ve birer ay ara ile 3 kez rezeke edildi. Hasta son kontrolde lezyonsuz idi.

Sağda nonfonksiyone böbrek, solda hidronefroz (grade II) nedeniyle sağ nefrektomi yapılan, tüberküloz piyelonefrit ve üreterit nedeniyle antitüberküloz tedavi alan 45 yaşındaki kadın hastada, kontrollerde kontrakte mesane geliştiği saptandı. Soldaki hidroüreteronefroz grade V e yükseldi. Kontrakte mesane için ileosistoplasti düşünülen hastaya sistoskopi ve random biopsi yapıldı. Kubbede daha sık olmak üzere tüm duvarlarda papiller oluşumlar belirlendi.

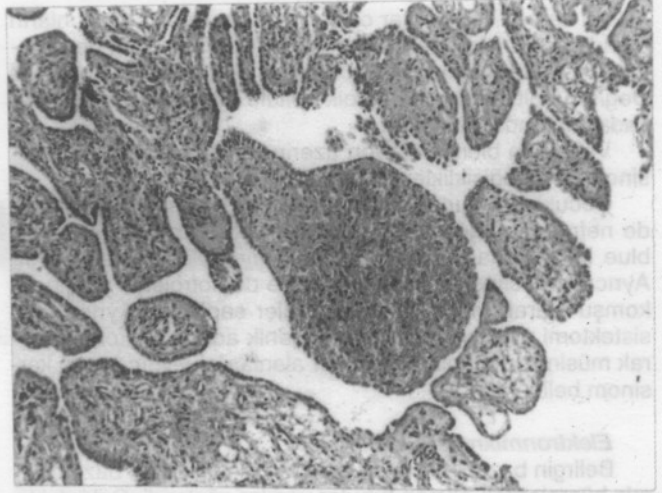
27 yaşındaki ağrısız hematüri yakınması olan ve predispozan faktör saptanmayan kadın hasta ise önceden nefrojenik adenom tanısı almıştı. Kontrol sistoskopisinde karşı duvar ile kubbe bileşkesinde papiller yapılar saptanmış ve



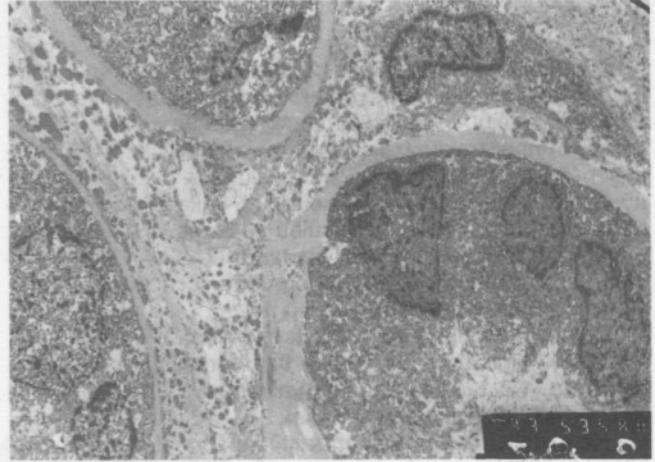
Resim 2- Hobnail tarzı hücreler içeren tubuler yapılar. (Prot. No:6083/93 HE X 125)



Resim 3- Değişici epitel ve diğer uçta tek sıra kübik epitel, subepitelial alanda tubuler yapılar, stromada iltibabi infiltrasyon. (Prot. No: 2165/93 HEx125)



Resim 4- Tek sıra kübik epitle döşeli papiller yapılar. (Prot. No 1516/92 HE X125)



Resim 5- Belirgin bazal laminası bulunan, çekirdekleri bazalde yerleşmiş epitel hücreleri içeren tubuler yapılar. (EM Prot No: 2050) Uranil asetat-Kurşun sitrat X 4300)

biopsi yapılmıştır. Konsültasyon amacı ile anabilim dalımıza getirilen vakada ise öyküye yönelik yeterli klinik bilgi alınmamıştır.

Mikroskopik özellikler

Bütün vakalarda saptanan belirgin bazal laminaları bulunan tubuler yapılar tek sıra kübik ya da kolumnar epitel ile döşeliydi (Resim 1). Bazı tubuler yapılar geniş kistik boşluklar oluştuyordu. 3 vakada hobnail tarzı hücreleri içeren tubuller de bulunmaktaydı (Resim 2). Çoğu tubulus veya kistik yapının lümeni boş olmakla birlikte 3 vakada PAS (+) boyanan silindir benzeri sekret saptandı. Tubuler yapıların küçük, sırt sırta olduğu ve bol kapillerler içeren 3 vakada Faktör VIII ve sitokeratin ile farklı alanlarda boyanmalar saptanarak yapılar ayrılabilir. Stroma genellikle ödemli ve kapillerden zengin görünümdeydi. 4 vakada yoğun lenfoplazmasiter infiltrasyon gözlemlendi, bunların birinde foliküler sistit tarzındaydı. Diğerlerinde az sayıda iltihap hücresi belirlendi (Resim 3).

Yüzey epiteli vakaların 4 ünde tek sıra kübik epitle dö-

şeliydi ve papiller yapılar oluştuyordu (Resim 4). Bunların birinde belirgin hobnail tarzında epitel değişiklikleri de izlendi. 2 vakada lezyon basık, birinde ise polipoid yapıdaydı. Değişici epitelin tek sıra kübik epitele dönüştüğü alan 2 vakada saptandı (Resim 3).

Vakaların birinde lezyon üzerindeki epitelde in situ kar-sinomatöz değişiklikler gözlemlendi.

Çocukluk çağındaki vakada her 3 biopsi materyelinde de nefrojenik adenoma eşlik eden mucicarmine ve alcian blue ile boyanan yaygın müsinöz metaplazi ler saptandı. Ayrıca total sistektomi materyelinde de nefrojenik adenoma komşu olarak müsinöz metaplaziler saptandı. Ayrıca total sistektomi materyelinde de nefrojenik adenoma komşu olarak müsinöz metaplazi ve diğer alanlarda yaygın in situ kar-sinom belirlendi.

Elektronmikroskopik özellikler

Belirgin bazal laminaları bulunan, çekirdekleri bazale itilmiş hücrelerden oluşan tubuler yapılar gözlemlendi. Çekirdekte membrana yakın heterokromatin, sitoplazmada dilate endoplazmik retikulumlar ve hücreler arasında sıkı birleşme yapıları (tight junction) görüldü (Resim 5).

TARTIŞMA

Bildirilen vakaların büyük çoğunluğunda travmalar, kronik infeksiyonlar, operasyonlar, enstrümantasyonlar, taş, tümör, divertikül, intravesikal kemoterapi ve immünsüpres-yon gibi üriner traktüsü ilgilendiren bir faktör varlığı belirlenmiştir (4,11,12,15). İncelediğimiz vakaların öykülerine bak-tığımızda, predispozan faktör olarak 5 vakada da kronik ilti-hap, travma, taş ve tümör öyküleri ve bunlarla ilişkili olarak çok sayıda ürolojik girişimler saptandı (Tablo 1). Bu faktör-lerin hepsi de üriner traktüsü doğrudan ilgilendiren, irritas-yona yol açan nedenlerdi.

Çocukluk yaşında çok seyrek bildirilen, her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 40 yaş üzeri erkeklerde rastlanan lezyonun (1,6,12) yaş dağılımı vakalarımız arasında 11-81 (ort yaş 47) idi. Vakaların 5'i erkek 2'si kadındı.

Nefrojenik adenom üriner traktüsün tüm alanlarında ola-bilmekle birlikte, en sık mesane ve özellikle trigonda bildiril-mektedir (5,7,8,17). Tümü mesanede saptanan vakalarımızda, mesane içi dağılımda lokalizasyon farkı gözlenmedi.

Kaynaklarda adenokarsinom ile karışabileceğinin belir-tilmesi, lezyonun iyi tanınmasını gerektirmektedir (14, 16,17). Ancak özellikle predispozan faktörlerin göz önüne alınması ve oldukça tipik olan mikroskopik özellikler nede-niyle kolayca bu tür bir yanılgıya düşülmeyeceği görüşün-deyiz. Lezyonun ilk kez 1949 yılında Davis tarafından ha-martom, 1950 yılında ise Friedman ve Kuhlenbeck tarafın-dan, adenomatoid tümör olarak tanımlandığı bildirilmiştir (1,10). Bazı yazarlarca embriyolojik kalıntı üzerinde durul-

masına karşın, özellikle Mostofi ile birlikte mesane epitelinin metaplastik potansiyeli üzerinde durulmuş ve nefrojenik adenom kübik metaplaziler içinde değerlendirilmiştir (2,10). Sonraki yıllarda giderek artan biçimde metaplazik görüş, destek bulmuş ve lezyon polipöz tubuler metaplazi, nefroje-nik metaplazi, prolifer tubuler metaplazi, adenomatoid me-taplazi olarak da adlandırılmıştır (3,7,8,9,15).

Elektronmikroskopik incelemelerde toplayıcı tubulusla-ra, Henle kulbuna veya immatür hücrelere benzetilmiştir (7,13). Vakalarımızda saptadığımız gibi, epitelyal köken gösterilebilmekle birlikte, etyopatogeneze bir katkıda bulu-nulamamaktadır.

Bizim de vakalarımızda gözlediğimiz biçimde öyküde yo-ğun, sürekli üriner traktüsle ilgili irritasyonların bulunuşu, ek olarak çevrede diğer metaplazi türlerinin varlığı, değişik lo-kalizasyonlarda bulunması ve değişici epiteliden geçişlerin görülmesi metaplastik görüşü desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Allan E: Nephrogenic adenoma of the bladder. J Urol 113: 35-41, 1975.
2. Devine P, Ucci Angelo A, Krain H, Gavris VE, Bhagavan BS, Heaney JA, Alroy J: Nephrogenic adenoma and embryonic kidney tubules share DNA receptor sites. Am J Clin Pathol 81:728-732, 1984.
3. Goldman RL: Nephrogenic metaplasia (Nephrogenic adenoma, adeno-matoid tumor) of the bladder. J Urol 108: 555-567, 1972.
4. Gonzales JA, Watts JC, Alderson TP: Nephrogenic adenoma of the blad-der: Report of 10 cases. J Urol 139:45-47, 1988.
5. Ingram EA, Depauw P: Adenocarcinoma of the male urethra with associ-ated nephrogenic metaplasia. Cancer 55:160-164, 1985.
6. Kay R, Lattanzi C: Nephrogenic adenoma in children. J Urol 133:99-101, 1985.
7. Lugo M, Peterson RO, Elfenbein BI, Stein BS, Duker NJ: Nephrogenic metaplasia of the ureter. Am J Clin Pathol 80:92-97, 1983.
8. Martin SA, Santa Cruz DJ: Adenomatoid metaplasia of prostatic urethra. Am J Clin Pathol 75(2): 185-189, 1981.
9. Mc Intire TL, Soloway MS, Murphy WM: Nephrogenic adenoma. Urology 29(3):237-241, 1987.
10. Mostofi FK: Potentials of bladder epithelium. J Urol 71 (6): 705-714, 1954.
11. Navarre RJ, Loening SA, Platz C, Narayana A, Culp DA: Nephrogenic adenoma: A report of 9 cases and review of the literature, J Urol 127: 775-779, 1982.
12. Nold SR, Terry WJ, Cerniglia FR, Hawkins EP, Roth DR, Gonzales T: Nephrogenic adenoma of the bladder in children. J Urol 142:1545-1547, 1989.
13. O'shea PA, Callaghan JF, Lawlor JB, Reddy VC: Nephrogenic adenoma. An unusual metaplastic change of urothelium. J Urol 125: 249-252, 1981.
14. Talbert ML, Young RH: Carcinomas of the urinary bladder with decepti-vely benign-appearing foci. A report of three cases. Am J Surg Pathol 13 (5): 374-381, 1989.
15. Theuring F, Ecke M: Polypös-tubulare Metaplasia in der Harnblase (sog. nephrogenes Adenoma). Pathologie 12:282-287, 1991.
16. Young RH, Scully RE: Nephrogenic adenoma. Am J Surg Pathol 10(4): 268-275, 1986.
17. Young RH: Nephrogenic adenoma of the urethra involving the prostate gland. A report of two cases of a lesion that may be confused with prosta-tic adenocarcinoma. Mod pathol 5(6): 617-620, 1992.