

Çocukluk Çağı Malign Lenfomalarına Eşlik Eden Glomerulopati*

(15. vakada histopatolojik, 3 vakada immünopatolojik çalışma)

Dr. Keriman Tınaztepe / Dr. Nesrin Doğruel*** /
Dr. Behçet Tınaztepe******

Bazı lenfomalı hastalarda gelişen ve lenfomanın seyrine paralel, bir seyir gösteren nefrotik sendromlu vakalardaki klinik gözlemler, lenfoma ve nefrotik sendrom arasında ilişki olabileceği düşüncesini doğurmuştur.^{3,7,10} Lenfoma ve nefrotik sendrom arasındaki bu ilişki son senelerde gerek hastalarda immünopatolojik çalışmalarla ve elektron mikroskobu ile ve gerekse deney hayvanlarında çeşitli laboratuvar metodları ile de gösterilmiştir.^{3,5,7,9,11} Bu tür çalışmalara yönelik nedeni böbrek fonksiyon bozukluğu gösteren lenfomalı hastalardan bazılarında, genellikle etkili olduğu bilinen böbrek amiloidozu, tümörün böbrek içi ve çevresi infiltrasyonunun mekanik etkileri, sitotoksik ilaçlar tedavisine ikincil ürik asit ve hiperkalsemik nefropatilerinin ve radyasyon nefriti gibi lezyonların bulunmayışı olmuştur.^{9,11} (Tablo I).

Hyman ve arkadaşları⁶ 1973 te yaptıkları literatür taramasında 25 lenfoma hastasının nefrotik sendrom gösterdiğini ve bu lenfomaların 21'inin Hodgkin, 2'sinin retikülüm hücreli sarkom birisinin lenfosarkom olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar kendilerinin bir Hodgkin ve bir Burkitt lenfoması vakalarını da ekleyerek sayının 27 ye ulaştığını bildirip ve bu hastalarda yaptıkları immünopatolojik çalışmalarla lenfoma ve nefrotik sendrom ilişkilerinin immünkompleks depolanması ile birlikte olduğunu göstermişlerdir. Gene 1972'de From ve arkadaşlarıda² len-

* Hacettepe Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Çocuk Patolojisi Çalışmalarından, Ulusal Kanser Kongresinde Okunmuştur (1-4 Nisan 1975. Ankara)

** Aynı Fakülte Pediatri Profesörü ve Pediatrik Patolojist.

*** Aynı Fakülte Pediatri Uzmanı ve Pediatrik Patoloji Fellovu

**** Aynı Fakülte Patoloji Profesörü.

TABLO I
Lenfomaların Böbrek Komplikasyonları

A- Direkt Neoplastik İnvazyon

1. Primer Böbrek Lenfoması
2. Parankimanın Metastatik İnvazyonu
3. Retroperitoneal Adenopatiye Bağlı Hidronefroz

B- Lenfoma Tedavi Komplikasyonu

1. Urik Asit Nefropatisi
2. Hiperkalsemik Nefropati
3. Radyasyon Nefriti

C- İmmünolojik Reaksiyon

1. İmmün Kompleks Nefropatisi
 - a) Nefrotik Sendrom gösteren
 - b) Nefrotik Sendrom göstermeyen
2. Amiloidosis

foma ve böbrek fonksiyon bozuklukları ilişkilerinin immün kompleks esasına dayanarak gelişebileceğini immünopatolojik metod uygulayarak ortaya koymuşlardır. Bu çalışmamızda böbrek dokusunun incelediğimiz çocukluk çağı lenfomalarındaki glomerul patolojisini sunacağız.

Materyel ve Metod

Çalışmaya Hacettepe Çocuk Hastahanesinde Çocuk Patolojisinde incelenip histopatolojik tanı almış 15 çocuk lenfoma vakası alınmıştır. Lenfoma tanısı 12 vakada hayatta iken (intravital) diagnostik tümör biopsisi ile, iki vakada otopside (Vaka No: 15,10) konmuş, bir hastada da (Vaka No: 9) torasentez mayiinde malign hücre görülüp, fatal seyirli vakanın post-mortem tetkikinde lenfomsarkom tanısı kanıtlanmıştır.

Tablo II a,b,c, de belirtildiği gibi çalışmamızın esas konusu olan böbrek materyelinin sağlanması şu şekilde olmuştur: Beş Hodgkin vakasının dördü biopsi, biri otopsi; iki Burkitt vakasında otopsi, altı lenfosarkomun beşinde otopsi, birinde diagnostik laparatomide insizyon biopsisi, iki retikulum hücreli sarkomada otopsi materyelleridir.

Böbrek dokusunun tetkikinde 15 vakanın üçünde ilâve olarak immünofloresans mikroskopi incelemesi uygulanmıştır.

Işık Mikroskobu incelemeleri: Paraffin bloktan hazırlanmış böbrek dokusu kesitleri (4 m kalınlıkta) hematoxylen ve eosin boyalarına ilâve olarak periodic-acid-Schiff (PAS), Jones gümüşleme boyası, Masson trikrom boyası ve amiloid boyaları uygulanmıştır.

İmmünofloresans Mikroskopi: Ameliyatta alınan böbrek dokusu hemen CO₂ karında dondurulup kriyostat'da 4 µ. kalınlığında

kesilip insan IgG, IgM, IgA ve B₁C ye reaktif (nonspesifik) floresansla işaretli antikorlar kullanılarak boyanmış ve Leitz ortholux floresans mikroskopunda incelenmiştir.

Bulgular

Bulgular Tablo II a,b,c de ve Tablo III de özetlenmiştir.

Klinik özellikleri: Bir vakada klinikte tanımlanmış nefrotik sendrom vardır. (Vaka No: 4). Bu vakanın böbrek iğne biopsisi de bu nedenle yapılmıştır. Vaka 1,2 ise kardeş hastalar olup klinikte Hodgkin tanısı konmadan nefrit olarak tanımlanmıştır. Bu çocukların idrar bulguları ve düşük kan kompleman seviyesi MOPP tedavisi uygulamasını takiben tümör remisyonda iken normale dönmüştür. Yani Hodgkin hastalığı klinik seyri ile eş zamanlı değişme göstermiştir. Tümör basısına ikincil hidrocroz bulunan vaka No: 14 de hariç tutulursa serimizdeki on üç vaka klinikte böbrekle ilgili patolojik laboratuvar bulgusu ve klinik semptomu göstermemiştir.

Patolojik bulgular: Gerek makroskopik ve gerekse mikroskopik tetkikle tümör metastazı gösteren vaka sayısı 13 tür.

Işık mikroskobu incelemesinde her vakada olmak üzere ve çoğunda fokal olan glomerullerde hipersellularite, glomerul basal membran kalınlaşması ve kırılması bulunmuştur. 1 ve 2 nolu kardeş Hodgkinlerde glomerul patolojisi en belirgin olup membrano-proleferatif lobular glomerulonefrit patolojik tanısı vardır. Nefrotik sendrom gösteren 4 nolu vakada ise yine belirgin ve diffüz glomerul basal membran kalınlaşması bulunmuştur. (Şekil 1,2).

İmmüno Floresans mikroskopi çalışması: Tablo III de özetlendiği üzere üç vakada uygulanabilmiş olup glomerul patolojisi en belirgin olan vaka 1 de hem mesangial ve hem de basal membranda granüler tipte IgA, IgM, IgG ve β_1 C toplanması görülmüştür (Şekil 3). Vaka 3 teki granüler tipte toplanma ise daha hafif derecedendir. Bu vakanın klinikte böbrek hastalığı bulgusu vermediği düşünülürse subklinik bir nefritis söz konusu olabilir (Şekil 4). Lenfosarkom olan vaka ise granüler tipte ve daha çok mezangial IgA, toplanması bulunmuştur. IgM, IgG ve β_1 C'nin negatif oluşu, klinikte nefrit bulgusu vermeyişi (subklinik nefrit) yine ilginç bir bulgudur.

Tartışma

Literatürde total sayısı otuz olan bazı lenfosarkom, retikulum hücreli sarkom, Burkitt lenfoması ve özellikle Hodgkin vakalarına eşlik eden nefrotik sendrom klinik tablosu ile glomerul patolojisinin bulunduğu

TABLO II-a
Çocukluk Çağı Lenfomalarında (Hodgkin Vakaları) Klinik ve Patolojik Böbrek Bulguları

Vakalar	Böbrek Histopatolojisi					Tümör İnfiltrasyonu	Böbrek Materyeli tipi	Klinikteki böbrek bulguları
	Yaş Cins	Lenfoma tipi	G. Basal Kalınlık	Membran Kırılma	Glomerulde Hipersellülarite			
No:								
1 F.T	10 yaş E.	Hodgkin	++ Fokal	++ Fokal	++	var	Laparotomide biopsi	Albuminuri, Hematuri Renomegali (IVP) Düşük kompleman
2 E.T	7 yaş K.	Hodgkin	++ Fokal	++ Fokal	+++	var	Laparotomide biopsi	Albuminuri, Hematuri Renomegali (IVP) Düşük kompleman
3 E.A	11 yaş E.	Hodgkin	++ Fokal	++ Fokal	+	var	Laparotomide biopsi	İdrar normal Böbrek (IVP) de normal Kompleman normal
4 C.B	13 yaş E.	Hodgkin	++ Diffüz	(-)	+	Yok	İğne biopsisi	Proteinuri Nefrotik Sendrom Böbrek (IVP) de normal
5 A.K	11 yaş E.	Hodgkin	++ Fokal	++ Fokal	+	Yok	Otopsi	İdrar normal Böbrek büyümesi yok

TABLO II-b
Çocukluk Çağı Lenfomalarında (Lenfosarkom Vakaları) Klinik ve Patolojik Böbrek Bulguları

Vakalar No	Yaş	Lenfoma tipi	Böbrek Histopatolojisi				Böbrek		Klinikteki Böbrek bulguları
			G. Basal Kalınlaşma	Membrani Kırılma	Glomerulde Hipersellülarite	Tümör İnfiltrasyonu	Materyeli tipi		
6 C.Ç.	3 yaş E.	Lenfosar- kom	++ Fokal	+	++	var Nodüler (gross)	Laparotomi- de Biopsi	İdrar normal Böbrek (IVP) de normal	
7 E.T	10 yaş E.	Lenfosar- kom	+	Minimal	+	Var Nodüler (gross)	Otopsi	İdrar normal Renomegali (P.M)*	
8 İ.Y	6 yaş E.	Lenfosarkom Lösemiye dönmüş	++ Fokal	+	+	Var Mikroskobik	Laparotomi- de biopsi ve otopsi	Proteinuri yok, Hema- turi var, terminal Renomegali (P.M)	
9 D.A	4.5 yaş E.	Lenfosar- kom	Yok	Yok	Yok	Var Massif	Otopsi	Proteinuri yok. Uraturi, disüri Renomegali (P.M)	
10 Ş.B	11 yaş K.	Lenfosar- kom Lö- semiye dönmüş	++ Fokal	+	++	Var Mikroskobik	Otopsi Parsiyel	Tetkik yapılamamış	
11 B.Ü	14 yaş K.	Lenfosar- kom Löse- miye dönmüş	++ Fokal	+	++	Var Nodüler (gross)	Otopsi	Proteinuri yok. Nadir Lö- kosit ve silendir Renome- gali hafif (P.M)	

* P.M : postmortem bulgu

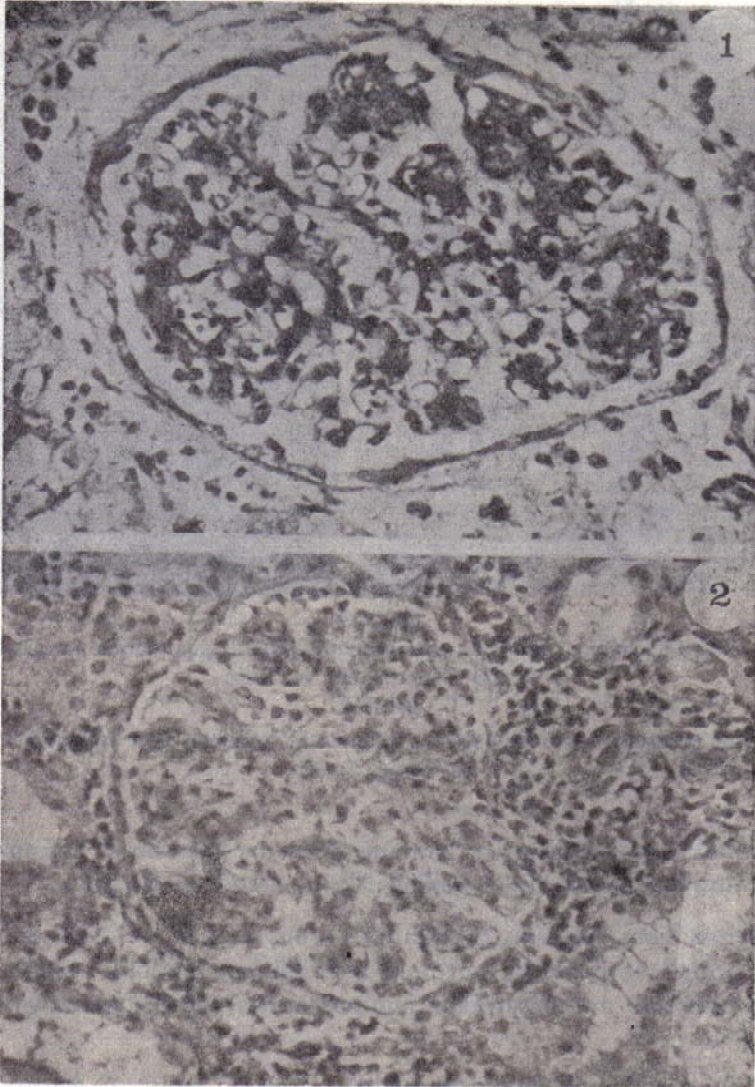
TABLO II-c
Çocukluk Çağı Lenfomalarında (Burkitt ve Retikulum Hücreli Sarkoma Vakaları) Klinik ve Patolojik Böbrek Bulguları

No	Vakalar Yaş Cins	Böbrek Histopatolojisi				Böbrek		Klinikteki Böbrek bulguları
		Lenfoma tipi	G. Basal Kalınlaşma	Membranı Kırılma	Glomerulde Hipersellülarite	Tümör İnfiltrasyonu	Materyel tipi	
12	7 yaş K.	Burkitt	++ Fokal	+	++ ve Bowman Epi- teli prolifer- asyonu	Var Nodüller (gross) unilateral	Otopsi	İdrar normal Post operatif üremi Renomegali (P.M)
13	6.5 yaş E.	Burkitt	++ Fokal	+	++	Var Nodüller (gross)	Otopsi	Proteinuri yok Uratri Renomegali yok.
14	15 yaş E.	Retikulum (hücreli sarkom)	++	+	++ Lobuler de- ğiş- me, Bowman kapsül yapı- şıklığı	Yok	Otopsi (Hidronefroz sol)	Proteinuri (eser) Uratri (IVP) de böbrek ve mesane baskısı (sol)
15	5 yaş E.	Retikulum hücreli sarkom	+	+	+	Var Nodüller (gross) Bilateral	Otopsi	Proteinuri yok Uratri

TABLO III
Dört Lenfoma Vakasında İmmüno-Patolojik Bulgular

İmmüno Patolojik (Floresan)	Tetikler	Vak'a 1 Hodgkin	Vak'a 2 Hodgkin	Vak'a 3 Hodgkin	Vak'a 6 Lenfosarkom
	Glomerulde	+++	x	+	(-)
	İmmün Kompleks	+++	x	+	(-)
	Tipi depolanma	+++	x	+	(-)
	Ig G	+++	x	+	++
	Ig M	+++	x	+	++
	Ig A	+++	x	(-)	++
Histopatolojik	A- Glomerulonefrit:				
	1-Membrano proliferatif	+++	+++	+	+
	2-Minimal değişme				
	B- Lenfoma metastası				
	Dalak, Karaciğer LN, Böbrek	Düşük	Karaciğer Böbrek	Dalak	İleum, Kolon Böbrek
Klinik	Tedaviden önce	Düşük	Düşük	N	x
	1- Kan Komplemanı	N	N		
	2- İmmün Globulinler	N	N	N	x
	3- Hücrel İmmünite	Kısmen Bozuk	N	x	x
	3- Tedavi	MOPP	MOPP	Vinblastin Endoksan	Vinblastin Endoksan

+ Var (-) Yok
x Tetkik yapılmadı.
N: Normal

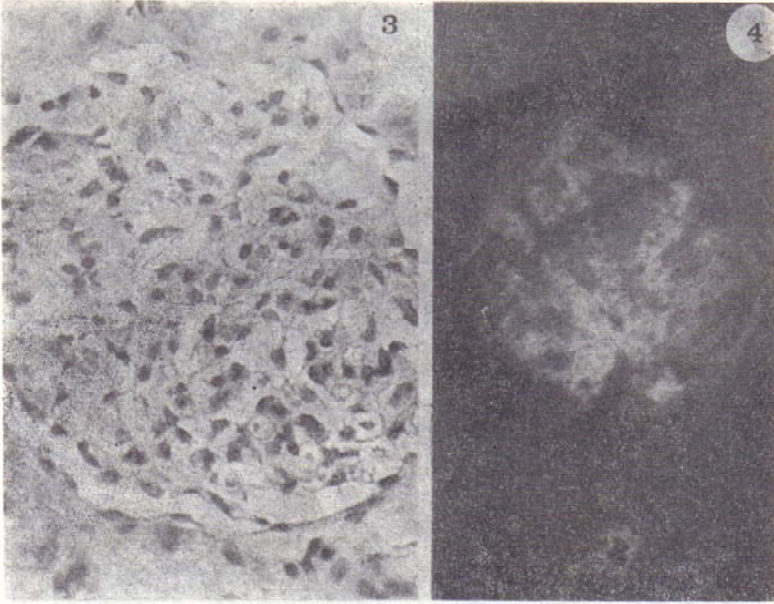
**Şekil 1**

(Vak'a No: 1 Hodgkin): Böbrekte membranoproliferatif glomerulitis ve periglomerular fibrosis gösteren bir glomerul X 350 Masson Trikrom boyası.

Şekil 2

(Vak'a No: 2 Hodgkin): Böbrekte membrano-proliferatif ve lobüler glomerulitis ve neoplastik (Hodgkin) infiltrasyon görülmektedir. X 290 Hematoxylin ve Eosin.

hastalar bildirilmiştir. Bunlardan az bir kısmında immünofloresans çalışma yapılmış ve glomerülde immün kompleks depolanması gösterilmiştir.^{2,6} Malign lenfomanın remisyonunda bu böbrek patolojisi ile

**Şekil 3**

(Vak'a No: 3 Hodgkin): Böbrekte membranoproliferatif glomerülitis görülmektedir. X 350 Hematoxylin ve Eosin

Şekil 4

Vak'a 1 de floresans mikroskopi resmi: Glomerülde granüler IgG toplanması görülmektedir. X 290

ilgili klinik semptomların eş zamanlı gerileme göstermesi nefropatinin tümör antijeni ile meydana geldiği fikrini desteklemektedir.

Ayrıca non-lenfomalı hastalarda (bronş kanseri ve mide kanseri) tümör orijinli antijenlerin meydana getirdiği immünolojik cevaba bağlı olarak böbrekte antijen-antikor komplekslerinin toplandığı da gösterilmiştir.^{1,8}

Bu çalışmaların lenfoma ile birlikte nefrotik sendrom gösteren hastalarda yapılışının nedeni klinikte nefrotik sendrom semptomlarının belirgin oluşuyla dikkati çekmiş olmasıdır.

Biz bu çalışmamızda yukarda belirttiğimiz gibi lenfomalı hastalar-daki immün kompleks depolanmasına ilişkin böbrek bozukluğunun yalnız nefrotik sendroma özel olmadığını gözledik. Hodgkinli iki kardeş vaka (Vaka no: 1,2) böbrek bozukluğunun klinik bulguları benzer olup, kan kompleman seviyeleri düşüktür. Işık mikroskobunda membrano-proleferatif glomerulonefrit bulunmuş ve bunlardan birinde gerçekleştirdiğimiz immüno-floresans mikroskopi çalışmalarımızda glomerulde im-

mün-kompleks depolanması gösterilmiştir. Bu iki kardeşle ayrıntılarını daha önce tebliğ ettiğimiz¹² gibi tümör dışı nedenlerle meydana gelebilecek immunkompleks nefropatisi ihtimalleri de tetkiklerimizle ekarte edilmiştir. Dolayısıyla bu iki vakada Hodgkin lenfoması ile ilişkili olabileceğini düşündüğümüz böbrek patolojisinin bir tesadüfle yorumlanamayacağı kanısındayız. Biri Hodgkin diğeri lenfosarkom olan (No:3 No:6) vakalardaki glomerulde floresans mikroskobunda gösterdiğimiz daha hafif derecedeki immunkompleks tipi granüler madde depolanması ise, klinikte semptom vermeyen ve gene Lenfomaya bağlanabilecek subklinik bir nefropatinin morfolojik bulgusudur. Yine vakalarımızda lenfomanın böbrekte infiltrasyonunun bulunuşu ve aynı zamanda da immün kompleks toplanması bizce ilginçtir. Çünkü literatürde lenfomalı hastalardaki böbrek bozukluğuna ait patogeneizde (Tablo I) patolojik bulguların çoğunluğu tümörün böbrek infiltrasyonuna veya dıştan basısına ikincil mekanik sebeplere bağlanır. Fakat bu tip hastalarda böbrekte immüno-patolojik çalışma yapıldığına ait bir bilgi yoktur.

Kanımızca bu tip çalışmalar yapılmadan böbreğe tümör infiltrasyonu olan vakalarda da immün mekanizmanın rol oynayabileceği bir glomerulopati ekarte edilemez. Çalışmamızda ışık mikroskobu tetkiklerimizde böbrekte tümör infiltrasyonu bulunsun veya bulunmasın fokal da olsa hepsinde membranöz ve proliferatif bir glomerulopati bulunmuş ve tümör infiltrasyonu bulunan üç vakada da glomerulde immün kompleks depolanması gösterilmiştir.

Ancak halen bu sınırlı materyele dayanan gözlemlerimizin daha çok sayıdaki materyel üzerinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Literatürde elektron mikroskobu aracılığı ile Hodgkin ve Burkitt tipi lenfomalı hastalardaki immüno-kompleks nefritlerinde virus'e benzer oluşumlar gözlenmiştir.⁴ Buna benzer bulgular hayvan modellerinde de vardır.⁵ Lenfomalı NZB farelerinde immün kompleks nefritlerinin viral antijenlerle olabileceğine ait bulgular vardır. Hymen ve arkadaşlarının 1973 te belirttikleri gibi bu durumlarda persistent veya passenger (virulent olmayan) viral antijenlerin rol oynayabileceği kesinlikle yoktur denemez. Sonuç olarak diyebiliriz ki gerek literatür bilgileri gerekse bizim çalışmamızın bulguları sınırlı da olsa lenfomaya eşlik eden ve immüno-kompleks depolanması gösteren membranoproliferatif glomerulonefritin, nefrotik sendrom göstermeden de tümör antijenleriyle ilgili olarak meydana gelebileceği görüşünü destekler niteliktedir.

Özet

On beş çocukluk çağı lenfomasında glomerul patolojisi incelenmiştir. Işık mikroskobunda çoğunluğunda fokal nitelikte olmak üzere vakaların hepsinde membranöz ve proliferatif glomerulopati bulunmuş-

tur. Bunlardan üçünde gerçekleştirilen immünofloresans çalışma ise, glomerulde immüno kompleks depolanması göstermiştir. Lenfomaya eşlik eden bu patolojinin patogenezinde tümör ilişkili antijenlerin yeri tartışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Cantrell, E. G.: Nephrotic syndrome cured by removal of gastric carcinoma, Br. Med. J. 2: 739, 1969.
2. Froem, D. W., Franklin, W. A., Hano, J. E., E. V.: Immundeposits in Hodgkin's Disease with Nephrotic Syndrome Arch. Path. 94: 547, 1972.
3. Ghosh, L., and Muehrcke, R. C.: The nephrotic syndrome: A prodrome to lymphoma. Ann. Intern. Med. 72: 379, 1970.
4. Gunven, P., Klein, G., Henle, G., Henle, W., and Clifford, P.: Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma, Nature 228: 1053, 1970.
5. Hirsch, M. S. Allison, A. C., and Harrey J. J.: Immune complexes in mice infected neonatally with Moloney Leukaemogenic and murine sarcoma viruses, Nature 223: 793, 1969.
6. Hyman, L. R., Burkholder, P. M., Joo, P. A., Segar, W. E. Malignant Lymphoma and nephrotic syndrome. J. Pediat. 82: 207, 1973.
7. Kicly, J., M., Wagonner, R. D., and Horly, K. E.: Renal complications of Lymphoma, Ann. Intern. Med. 71: 1159, 1969.
8. Loughridge, L. W., and Lewis, M. G.: Nephrotic syndrome in malignant disease of non-renal origin. Lancet 1: 256, 1971.
9. Miller, D. G.: The association of immune disease and malignant lymphoma Ann. Intern. Med. 66: 507, 1967.
10. Plager, J., and Stutzman, L: Acute nephrotic syndrome as a manifestation of active Hodgkin's disease, Am. J. Med. 50: 56, 1971.
11. Say, B., C. B., Baykara, E. Tınaztepe, B. Renal amiloidosis and Hodgkin's Disease in a child. Am. J. Dis child. 115: 607, 1968
12. Tınaztepe, K., Tınaztepe, B., Doğruel N., Ersoy, F.: Hypocomplementemic (membranoproliferative) glomerulonephritis associated with Hodgkin's disease in two sibs. IX. Mediterranean and Middle-Eastern pediatric congress, summaries of the scientific papers. 1973. Page: 215