

MEDÜLLER KİSTİK HASTALIK*
(MEDULLARY CYSTIC DISEASE)

Dr. T. E. PATIROĞLU, Dr. A. HASANOĞLU*****
Dr. E. HASANOĞLU*, Dr. P. CİNAZ******

Ö Z E T :

Bu yazıda, biri otopsi, diğeri açık biyopsi ile tanı alan iki meduller kistik hastalık vakası takdim edildi. Ayrıca vakaların patogenezi, kliniği ve patolojisi tartışıldı.

Meduller kistik hastalıkta tipik klinik bulgular; poliüri, poli-dipsi, gelişme geriliği, anemi ve idrar sedimentinin normal oluşudur. Böbrek yetmezliği ilerleyicidir ve terminal dönemde üremi komplikasyonları bulunur. Patolojik olarak özellikle medullada yerleşen, fakat nadiren kortekste bulunan kistler karakteristiktir.

S U M M A R Y :

In this paper, we presented two cases of medullary cystic disease which were diagnosed by autopsy and open biopsy, and discussed of their pathogenesis, clinical and pathological findings.

The typical clinical features of medullary cystic disease are polyuria, polydipsia, growth retardation, anemia and normal urinary sediment. Renal failure is progressive and the usual complications of uremia are evident terminally. Pathologically, multiple cysts are evident, predominantly in the medulla, but occasionally also in the cortex.

Böbrek medullasının kistik hastalığı, sünger böbrek ve meduller kistik hastalık olmak üzere iki tiptir (1, 7, 10). Sünger böbrek

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ve Pediatri Bilim Dalı Ortak Çalışması.

(**) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Doçenti

(***) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Doçenti.

(****) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Başasistanı.

genellikle erişkinlerde görülür ve sıklıkla asemptomatik olarak seyreder (1, 4, 7). Üremik meduller hastalık olarak da tanımlanan meduller kistik hastalık (MKH) ise üremi ve anemi ile seyreder ve nadir görülen bir antitedir (1).

MKH ilk defa Graham ve Smith tarafından çocuk ve genç erişkinlerde görülen hipotonik poliüri, ilerleyici azotemi, gelişme geriliği ve normal idrar sedimenti ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır (13), ve Fanconi ve arkadaşları hastalığın kardeşlerde de görüldüğünü bildirerek familial juvenil nefronoftizis (FJN) adını vermişlerdir (3). Hogness ve Burnell erişkinlerde benzer klinik bulgularla seyreden vakalarda böbrek medullasındaki şüpheli kistik değişikliklerden dolayı olayı meduller hastalık olarak isimlendirmişler (5) ve daha sonra iki hastalığın aynı olayın değişik dönemleri olduğu kabul edilmiştir (8, 11).

Biz de hastanemizde izlediğimiz iki vakayı takdim etmeyi uygun bulduk.

VAKA TAKDİMİ

V A K A 1 :

G.K. (236375). Dokuz yaşında kız hasta, nefes darlığı şikayeti ile getirildi. Hikayesinden, üç yıldır karın ağrısı ve kusmasının olduğu, sık idrar yaptığı, bir yıl önce idrar yolu infeksiyonu tanısı ile tedavi gördüğü, nefes darlığının üç gündür olduğu öğrenildi.

Fizik Muayene : Ağırlık : 20 kg. boy : 120 cm. ateş : 36,8°C, nabız : 166/dak. idi. Genel durumu iyi değildi. Şuuru açık, solunumu asidotik, dispneik, burun kanatları solunuma katılıyordu. Peroral siyanozu vardı. Diğer sistem bulguları normaldi.

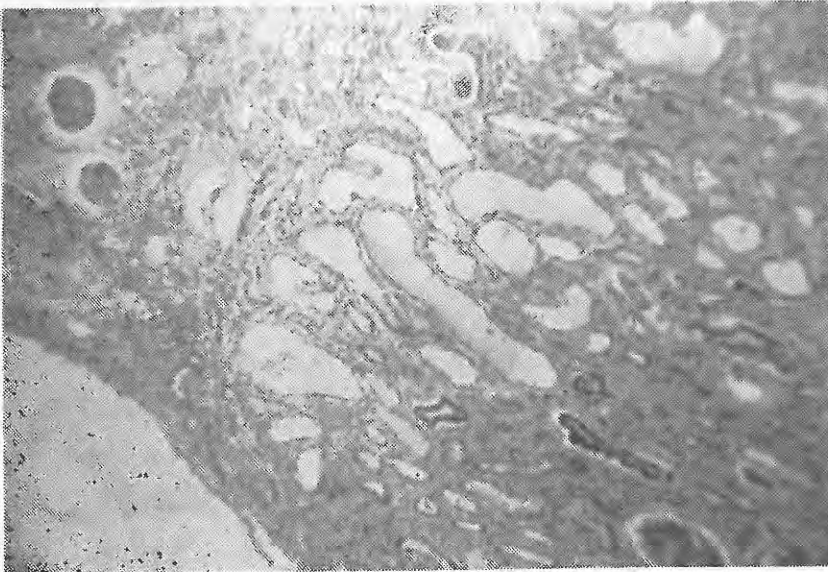
Laboratuvar Bulguları : Hb : 6,2 gr/dl, BK : 20000/mm³ , periferik yaymada % 10 çomak, % 80 parçalı, % 10 lenfosit, eritrositlerde hafif hipokromi vardı. Trombositleri boldu. İdrarda pH : 6, protein yok, mikroskobide bol lökosit görüldü. BUN : mg/dl, Na : 122 mEq/lt, K : 5,3 mEq/lt, Cl : 100 mEq/lt, Ca : 7,2 mg/dl, P : 6,3 mg/dl, alkalin fosfataz : 120 B.U., total protein : 6,6 gr/dl, albumin : 3,5 gr/dl, kreatinin : 7,4 mg/dl, kan pH : 7,14 idi. Boğaz kültüründe normal boğaz florası, idrar kültüründe 10000 koloni E. coli üredi. Akciğer grafisinde hafif infiltrasyon vardı. Direkt ka-

rın grafisi ve Ekg normaldi.

Hastaya bikarbonat tedavisi başlandı. Solunum sıkıntısı giderek arttığı için trakeostomi açıldı. Konvulsiyon geçirmesi üzerine kalsiyum glukonat ve diazem i.v. olarak verildi. İdrar miktarı yeterli idi. Durumu biraz düzelen hastanın üçüncü gün solunumu aniden bozuldu ve eksitus oldu.

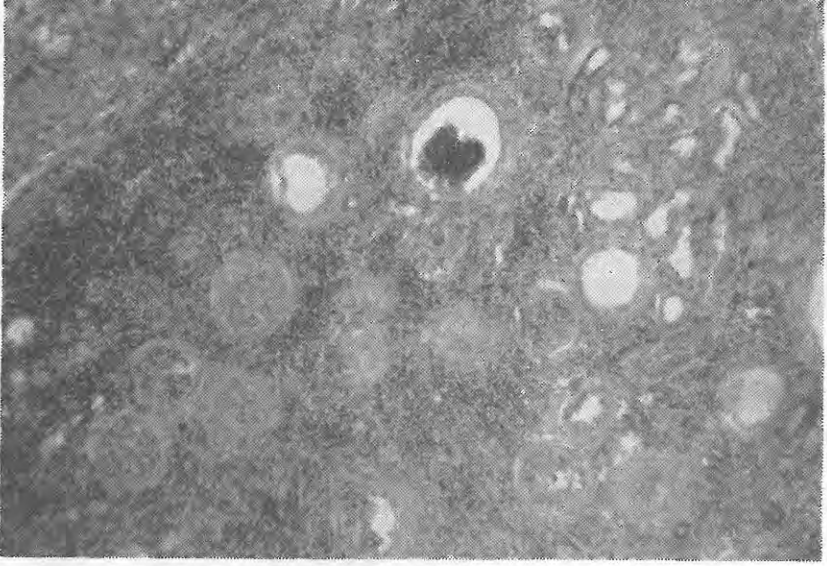
Patolojik İnceleme : Sadece böbrekleri postmortem olarak incelenebildi (PB. 52. 82). Makroskobik olarak, böbreklerin biri 6x3,5 x 2 cm. ve diğeri 6 x 4,5 x 1,5 cm. büyüklükte, bütünüyle sklerotik, dıştan küçük nodüler görünümde olup, yapışık kapsülle çevriliydi. Kesitte sert kıvamdaki böbrek dokusunda korteks incelmış, korteks - medulla hududu yer yer izleniyordu.

Mikroskobik İnceleme : Nisbeten normal görünümde böbrek sahaları arasında medulla bölgesini geniş sahalarda tutan, birkaç sahada kortekse kadar ilerleyen kistik tubuli yapıları görüldü. Bunlar genellikle tek sıralı kübik epitelle döşeli olup, bazıları kıvrımlı ve düzensiz görünümde idi (Resim : 1). Kortekste glomerul yapısının bazılarında hyalinizasyon, bazılarında şiddetli periglomeruler fibrozis vardı ve bazı glomerul yapıları tamamen normaldi. Hy-



Resim 1 : Medullada yer alan tek sıralı basık kübik epitelle döşeli, kıvrımlı ve düzensiz kistik yapılar görülüyor. (H — E, x 36)

linize glomeruller çevresindeki tubuli yapıları bütünüyle atrofik olup, ara dokuda şiddetli bağ dokusu artımı, yer yer lenfoid follikül oluşturan yoğun lenfosit infiltrasyonu izlendi (Resim : 2).



Resim 2 : Glomerullerde belirgin hyalinizasyon, birinde şiddetli periglomeruler fibrozis, ara dokuda şiddetli bağ dokusu artımı ile yoğun lenfosit infiltrasyonu görülüyor (H — E, x 36)

Bu bulgularla vakaya meduller kistik hastalık tanısı kondu.

V A K A 2 :

Ç.A. (108114). Dokuz yaşında kız hasta, 4 yaşından beri konjenital kalp hastalığı ön tanısı ile takip ediliyordu. Ayrıca doğduğundan beri poliüri ve polidipsi şikayetleri vardı.

Hasta, konjenital kalp yetmezliği ön tanısı ile Hacettepe Pediatrik Kardiyoloji Ünitesine sevk edilmiş, üfürüm anemiye bağlanmış ve demir tedavisi ile demir eksikliği anemisi düzeltilmeye çalışılmıştır. Bu arada Nefrolojiye gönderilen hasta BUN'inin yüksek bulunması üzerine açık böbrek biyopsisi yapılarak Nefronoftizis tanısı almıştır.

Hasta daha sonra hemodializ programına alınmak üzere geri gönderilmiştir.

Fizik Muayene : Ağırlık : 18 kg, boy : 108 cm. ateş : 36,6°C, nabız : 108/dak. Genel durumu iyi, koopere, soluk görünümlü. Kalp sesleri ritmik, bütün odaklarda II - III° den pansistolik üfürümü mevcut.

Laboratuvar Bulguları : Hb : 7,8 gr/dl, BK : 8000/mm³, periferik yaymada % 2 çomak, % 90 parçalı, % 8 lenfosit var, eritrositlerde hafif hipokromik, trombositleri kümeli idi. İdrarda pH : 6, dansite : 1004, protein : eser, mikroskobisi normal görüldü. BUN : 77 mg/dl, Na : 147 mEq/lt, K : 5,3 mEq/lt, Cl : 109 mEq/lt, Ca : 7,6 mg/dl, P : 7,2 mg/dl, alkalen fosfataz : 74 B.Ü. total protein : 7,2 gr/dl, albumin : 4,5 gr/dl, kreatinin : 6,3 mg/dl idi. Boğaz kültüründe normal boğaz florası, idrar kültüründe parakolon bakterileri üredi. Telekardiyografide kalp büyüktü, Ekg : aks 90°, ritm normal, sağ inkomplet dal bloğu vardı.

Hemodiyaliz uygulanan hasta daha sonra kronik böbrek yetmezliği nedeniyle eksitus olmuştur.

T A R T I Ş M A

FJN ve MKH vakalarının çoğu sporadiktir, fakat son yıllarda ailevi olduğunu destekleyen gözlemler artmaktadır. Hastalığın otozomal resesif ve dominant olarak geçen iki tipi vardır. FJN erken yaşlarda başlayıp otozomal resesif geçiş gösterir, MKH ise daha ileri yaşlarda başlar ve otozomal dominant olarak geçmektedir (1, 2, 4, 8, 11, 15, 16). Aile hikayesi olmayan vakalarda nadir bir resesif durum veya yeni bir dominant mutasyon olabilir. Hastalarımızda aile hikayesi olmadığından, hangi tipe uyduğunu söylemek zor olmasına rağmen, başlangıç yaşları FJN e uymaktadır.

Hastalıkta gen defekti bilinmemektedir (11), ancak idrarda aminoasit ve glukoz olmayışı, konsantrasyon defekti olup, sedimentin normal oluşu, mutant genin tubulileri etkilediğini göstermektedir. Kortikosteroid verilen tavşanlarda kortekste, difenilamin ve alloksan verilen sıçanlarda medullada kistlerin görülmesi, patogeneizde toksinlerin sorumlu olabileceğini düşündürmüştü de, endojen veya ekzojen bir toksin gösterilememiştir (14). Patogeneizde hipokaleminin rolü üzerinde durularak, bazı hastaların potas-

yumdan yararlandıkları bildirilmişse de (11, 14), potasyumun yeri hala tartışmalıdır. İki hastamızda da potasyum değerleri normal bulunmuştur.

Klinik olarak FJN ve MKH hipostenürik poliüri, polidipsi, gelişme geriliği, üremi, idrarda protein olmayışı, idrar sedimentinin normal oluşu, anemi, hiponatremi ve hipokalsemi ile karakterizedir. Hipertansiyon ancak terminal dönemde oluşur. Üzerleyici azotemi ile erken yaşlarda ölüm görülür (4, 6 - 8,10,11,16). Anemi normokrom normositik olup kronik renal yetmezliğe bağlıdır (14). Hastalarımızın ikisinde de anemi belirgindi. İkinci hastada solukluk hastaneye başvurma nedeni idi. İdrar dansiteleri düşük olup, protein olmayışı, ikinci vakada BUN yüksekliğine rağmen idrar sedimentinin normal oluşu da hastalık lehine olan bulgulardı. Birinci vakanın idrarında lökosit görülmesi ile başlangıçta infeksiyon düşünülmüşse de, patolojik olarak akut pyelonefriti destekleyen bulgu yoktu.

Hastalıkta retinada pigmenter dejenerasyon, körlük, serebellar dejenerasyon, mental retardasyon, ihtiyozis ve karaciğer fibrozisi gibi bulgular da olabilir (2, 11, 15, 16). Vakalarımızda klinik olarak böbrek dışında anomali tanımlanmamıştır.

FJN ve MKH patolojik olarak birbirinden ayıramaz. Böbrekler uniform olarak küçülmüş, büzülmüş, soluk ve sert kıvamlıdır, korteks incelmıştır (4, 6, 7, 11, 15, 16). Glomerüllerin çoğu hyaliniizedir ve şiddetli periglomeruler fibrozis vardır (2, 4, 6, 8, 10, 11, 15, 16). Kortikal tubuliler atrofik ve bazal membranları kalınlaşmıştır (11, 16). Kortikal toplayıcı duktuslar kıvrımlı ve düzensiz olarak genişlemiştir (11). Kistler özellikle medullada yerleşip, kortikomedüller olmaya meyillidir, nadiren kortekste de olabilir (4, 6, 8, 11, 15, 16). Kistik yapılar genellikle tek sıralı kübik epitelle döşelidir (4, 7, 11, 15, 16). Mikrodiseksiyon çalışmaları kistlerin toplayıcı duktus ve distal tubulilere sınırlı olduğunu göstermiştir (12). Damarlar vakaların çoğunda normaldir, ancak fibromusküler kalınlaşma olabilir (1, 4, 10, 11, 15, 16). Ara dokuda yoğun bağ dokusu artımı, belirgin fokal lenfosit birikimi, nadiren makrofaj ve plazma hücresi görülebilir (4, 6, 8, 10, 11, 15, 16). Otopsi vakamızdaki bulgular tamamen literatür bulgularına uygunluk göstermektedir.

Kortikal değişiklikler, kronik interstisyel nefrit ve kronik pyelonefritten ayrılmayabilir (2, 11, 16). Böbrek harabiyetinin uniform

oluşu, yaygınlığı, böbreklerin simetrik ve bilateral olarak hastalığa iştiraki ile nedbe dokusunun bulunmayışı pyelonefritten ayırımında önemlidir (16).

Hastalar genellikle tedaviden yararlanmazlar. Bazıları potasyum tedavisine cevap verebilir. Kronik diyaliz tedavisi ve böbrek transplantasyonu yapılabilir (11). İkinci hastamızda hemodializ uygulanmış, ancak hasta kronik böbrek yetmezliği nedeni ile ekşitus olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Alexander, F., Campbell, S.,: Familial uremic medullary cystic disease. *Pediatrics*, 45 : 1024, 1970
2. Betts, P.R., Forrest - Hay, I.: Juvenile nephronophthisis, *Lancet*, 11 : 475, 1973.
3. Fanconi, G., Hanhart, E., Albertini, A.: Das familiare juvenile Nephronophthise, *Helv Paed Acta*, 6 : 1, 1951.
4. Goldman, S.H., Walker, S.R., Merigan, T.C., Gardner, K.D., Bull, J. M.C.: Hereditary occurrence of cystic disease of the renal medulla, *N. Eng J. Meed*, 274 : 984, 1966.
5. Hogness, J.R., Burnell, J.M.: Medullary cysts of the kidney, *Arch Intern Med*, 93 : 355, 1954.
6. Kissane, J.M.: Uremic medullary cystic disease (uremic sponge kidney) in *Pathology of the Kidney*. Ed.: Robert H. Heptinstall, 2nd Edition, Little, Brown and Company, Boston, 1974, pp : 100 - 101.
7. Kissane, J.M.: Medullary Cysts in *Pathology of Infancy and Childhood*. Ed.: J.M. Kissane, 2nd Edition, The C.V.Mosby Company, St. Louis, 1975, pp : 593 - 594.
8. Kliger, A.S., Scheer, R.L.: Familial disease of the renal medulla *Ann Intern Med*, 85 : 190, 1976.
9. Pedreira, F.A., Manuer, E.L., Bergstrom, W.H.: Familial juvenile nephronophthisis and medullary cystic disease, *J. Pediat* 73 : 77, 1968.
10. Saatçi, Ü.: Familial Juvenil Nefronoftisis, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 17 : 77, 1974.
11. Schimke, R.N.: Juvenile Nephronophthisis - Medullary Cystic Disease in *Pediatric Nephrology*. Ed.: M. I. Rubin, The Williams - Wilkins Company, Baltimore, 1976, pp : 366 - 372.
12. Sherman, F.E., Studnicki, F.M., Fetterman, G.H.: Renal lesions of familial juvenile nephronophthisis examined by microdissection. *Amer J.*

Clin Pathol, 55 : 391, 1971.

13. Smith, C.H., Graham, J.B.: Congenital medullary cysts of the kidneys with severe refractory anemia. Amer J. Dis Child, 69 : 369, 1945.
14. Straus, M.B.: Microcystic disease of the renal medulla in Diseases of the Kidney. Ed.: M.B. Straus, L.G. Welt, 2nd Edition, Little, Brown and Company, Boston, 1971, pp : 1259 - 1274.
15. Straus, M.B., Sommers, S.C.: Medullary cystic disease and familial juvenile nephronophthisis, N. Eng. J. Med, 277 : 863, 1967.
16. Zollinger, H.U., Mihatsch, M.J.: Nephronophthisis in Renal Pathology in Biopsy. Springer - Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978, pp : 478 - 483.