

BÖBREĞİN JUKSTAGLOMERÜLER HÜCRELİ TÜMÖRÜ: BİR OLGU SUNUMU

JUXTAGLOMERULAR CELL TUMOR OF THE KIDNEY: A CASE REPORT

Afife UĞUZ¹, Sema BİRCAN², Şirin BAŞPINAR², Osman ERGÜN³, Murat DEMİR³

¹ Hakkari Devlet Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Hakkari

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Isparta

³ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Isparta

Cite this article as: Uğuz A, Bircan S, Başpınar Ş, Ergün O, Demir M. Juxtaklomerular Cell Tumor Of The Kidney: A Case Report. Med J SDU 2019; 26(4): 486-489.

Öz

Jukstaklomerüler hücreli tümör (JGHT) sekonder hiperaldosteronizme bağlı hipertansiyon ve hipokalemiye neden olan benign renin salgılayan bir tümördür. Genellikle adölesan ve genç erişkinleri etkiler. Klinik olarak tümörlerin çoğu benign bir seyir göstermekle birlikte vasküler invazyon veya metastaz yapan nadir tümörler bildirilmektedir. Burada tekrarlayan baş ağrıları ve hipertansiyonu olan 19 yaşındaki bir kadın hastada JGHT olgusunu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Jukstaklomerüler hücreli tümör, böbrek, hipertansiyon

Abstract

Juxtaklomerular cell tumor (JGCT) is a benign renin-secreting tumor causing hypertension and hypokalemia due to secondary hyperaldosteronism. It generally affects adolescents and young adults. Clinically, the majority of tumors showed a benign course, but rare tumors with vascular invasion or metastasis were reported. Here we report the case of a JGCT in a 19-year-old female who was suffering from recurrent headaches and hypertension.

Keywords: Juxtaklomerular cell tumor, kidney, hypertension

Giriş

Jukstaklomerüler hücreli tümör (JGHT) diğer adıyla reninoma, jukstaklomerüler hücrelerden kaynaklanan nadir bir tümördür (1-3). İlk olarak 1967'de Robertson ve ark. (1) tarafından tanımlanmış ve şimdiki adı ilk olarak 1968 yılında Kihara ve ark. (2) tarafından verilmiştir. Jukstaklomerüler aparatın bir kısmı olan glomerüler afferent arteriol duvarındaki düz kas hücrelerinden kaynaklanır (4). Hastalarda renin üretimine sekonder ortaya çıkan hiperaldosteronizm sonucunda hipertansiyon ve hipokalemi bulguları izlenir (5). Ancak nadiren fonksiyon göstermeyen JGHT vakaları da bildirilmiştir (6). Bu böbrek tümörü kadınlarda daha

fazla görülür ve en yüksek insidans yaşamın ikinci ve üçüncü on yılları arasındadır. Hipertansiyonun nadir olmakla birlikte tedavi edilebilir bir sebebidir (7).

Olgumuz seyrek görülmesi yanısıra klinik bulgu ya da verilerin yetersizliği durumlarında histopatolojik tanıya götüreceği önemli noktaların vurgulanması amacıyla sunuldu.

Olgu

Ondokuz yaşında kadın hasta dış merkezde tansiyon yüksekliği nedeni ile yapılan renal ultrasonografide, sağ böbrekte kitle lezyonu tespit edilerek hastane-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: afifenalinci@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 01.12.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.02.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

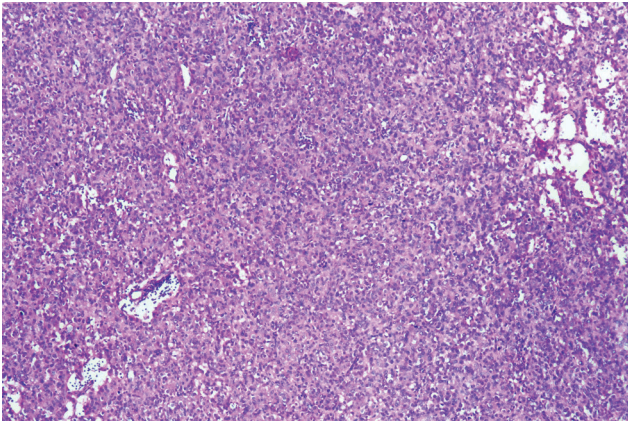
Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

miz üroloji kliniğine renal kitle ön tanısı ile gönderildi. Klinik öyküsünde 3 yıldır baş ağrısı şikayeti olan hastanın yapılan muayenesinde tansiyonu 180/100 mmHg olarak ölçüldü. Hastanın yaşının genç olması, eşlik eden yüksek tansiyon şikayeti olmasından dolayı, invaziv bir cerrahi girişim öncesinde detaylı metabolik değerlendirme yapıldı. Hastada sekonder hipertansiyona neden olabilecek ek hastalıklar (primer hiperaldosteronizm, sürrenal adenomu ve hipertiroidi) açısından endokrinoloji konsültasyonu istendi. Yapılan tetkiklerde; Aldosteron: 60 ng/dL (1-21 ng/dl), Renin: 4,86 ng/mL (0,2-3,4 ng/ml), ACTH: 13 pg/mL (0-46 pg/ml), DHEA-S: 249 Ug/dl (60,9-407 Ug/dl), Kortizol: 10,3 mikrogram (4,82-19,5 mikrogram) ve 17-OH progesteron: 0,79 ng/mL (0,2-1,3 ng/dl) olarak saptandı. Hastaya vanilmandelik asit (VMA) diyeti verildi ve diyet sonrası VMA: 3,98 mg/gün (0-13,6 mg/gün), metanefrin: 0,479 mg/gün (<1 mg/gün) ve normetanefrin: 325 mg/dl (0-10000 mg/dl) olarak saptandı. Hastanın renin ve aldosteron düzeylerinin yüksek olması ve aldeosteron/renin düzeyinin 20'nin altında olması primer hiperaldosteronizm tanısını dış-

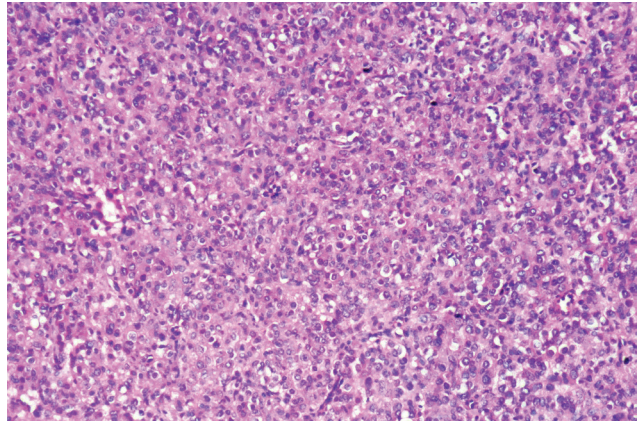
lamamızı sağladı. VMA diyet sonuçlarının normalliği ile feokromasitoma, ganglionöroma ve nöroblastoma gibi böbrek üstü bezi kaynaklı patolojileri ekarte edildi. Tiroid sintigrafisi, hipofiz manyetik rezonans (MR) görüntülemesi ve dinamik kontrastlı üst batin MR görüntülemesi yapıldı. Dinamik kontrastlı üst batin MR görüntülemesinde hastanın sağ böbrek üst-orta kesim lateralde kortikoparapelvik yerleşimli egzofitik uzanımı da bulunan 54x37x64 mm boyutlarında T1A serilerde heterojen izointens, T2A serilerde heterojen hiperintens sinyali ile karakterize, içerisinde kistik ve solid komponentler barındıran, medial kesimde 15,5x28 mm boyutlarında hemorajik komponentli alan içeren kitlesel lezyon izlenmiştir. Bulgular tip 4 Bosniak kist ile uyumlu olarak yorumlanmıştır. Hastada hipertansiyonu destekleyebilecek diğer ön tanılarla ilgili herhangi bir patoloji saptanmamıştır.

Bu bulgular eşliğinde yapılan üroloji klinik konseyinde kitlenin cerrahi olarak eksizyonu kararı alınarak, hastaya renal kitle ön tanısıyla sağ laparoskopik radikal nefrektomi yapıldı. Böbreğin patolojik incelemesinde

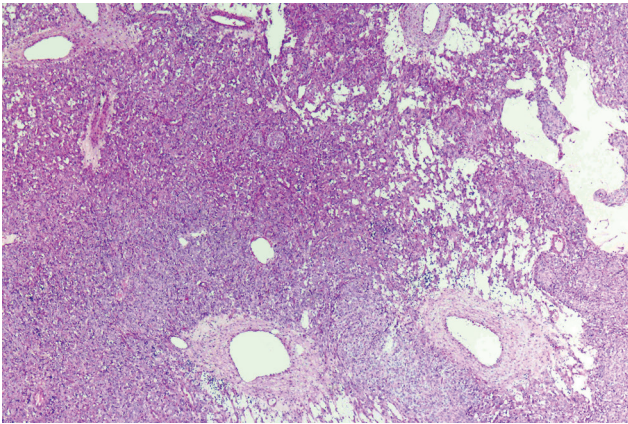
A



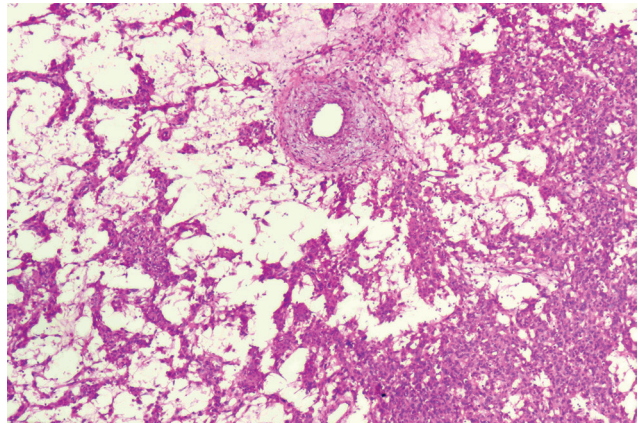
B



C



D

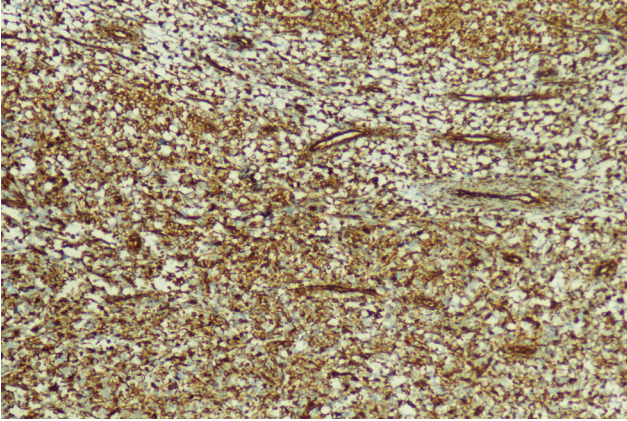


Resim 1: Yuvarlak oval nükleuslu sitoplazma sınırları seçilemeyen hücrelerden oluşan solid hücre tabakaları oluşturan tümör A) HEx100, B) HEx200, C) Tümör içindeki kalın duvarlı damar yapıları (HEx40), D) Stromada miksoid görünümlü dejenerasyon alanları (HEx100)

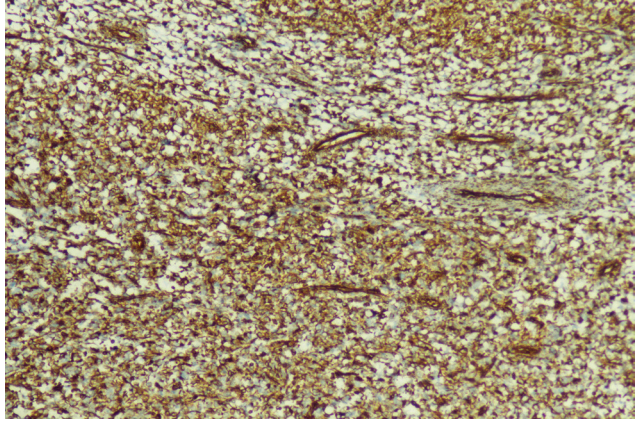
makroskopik olarak üst-orta pol yerleşimli 6,2x4,8x4,2 cm ölçülerinde düzgün sınırlı kesit yüzü jelatinimsi ten renkli ve yer yer kistik kanamalı alanlar içeren tümöral lezyon görüldü. Mikroskopik incelemede böbrek parankiminden belirgin sınırla ayrılan belirgin atipi ve mitotik aktivite göstermeyen yuvarlak oval nükleuslu sitoplazma sınırları seçilemeyen hücrelerden oluşan solid hücre tabakaları ve yer yer içi hücre grupları oluşturan tümör izlendi (Resim 1A,B). Bu tümör hücreleri arasında yer yer kalın duvarlı değişik boyutlarda damar yapıları dikkati çekti (Resim 1C). Stromada miksoid görünümlü dejenerasyon alanları, dağınık lenfosit grupları ve hemorajik alanları izlendi (Resim 1D). Arada tübül benzeri yapılar ve kistik alanlar izlendi.

İmmünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde vimentin ve CD34 ile yaygın pozitiflik (Resim 2A,B), c-kit, düz kas aktini ve bcl-2 ile fokal hücrede pozitiflik izlendi. Pansitokeratin, CK7, CK19, PAX-8 tümör hücrelerinde negatif olup böbreğe ait aralardaki seyrek tübülde boyanma saptandı. Ki-67 ile proliferatif aktivite %5 olarak değerlendirildi. CD99 ile fokal hücrelerde sitoplazmik granüler boyanma dikkati çekti. Siklin D1 ile dağınık hücrede nükleer boyanma görüldü. CD31, CD56, Sinaptofizin, CK8/18, Desmin, AMACR, CK20, CD10, HMB45, Melan A, EMA, GATA-3 tümör hücrelerinde negatif idi. Morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular ile olgu JGHT olarak değerlendirildi.

A



B



Resim 2: Tümör hücrelerinde A)Vimentin (DABx100) ve B) CD34 (DABx40) ile yaygın pozitiflik

Tartışma

JGHT genç erişkinlerde cerrahi olarak iyileştirilebilir hipertansiyonun nadir bir nedeni gibi görülmekle birlikte tanı yaş aralığı 6'dan 69'a kadar değişebilir (7). Hastalarda en sık görülen semptom baş ağrısıdır ve hipertansiyon eşlik eder. Yanısıra poliüri, polidipsi, noktüri ve miyalji gibi semptomlar da görülebilir (5). Plazma renin aktivitesinde artış ve hiperaldosteronizm sıklıkla bildirilmektedir (5). Bizim olgumuzda da 3 yıldır baş ağrısı şikayeti mevcut olup, fizik muayenesinde hipertansiyon saptandı. Ayrıca hastanın plazma renin ve aldosteron değerlerinin de yüksek olduğu tespit edildi.

Tümör genellikle iyi sınırlıdır ve çoğu durumda tam veya kısmi fibröz kapsüllü, kesit yüzeyi, sarı-gri-ten renginde olup sıklıkla kanamalıdır (6). Küçük, tek bir kitle şeklinde ve tek taraflı yerleşim göstermekle birlikte bazen 3 cm'i aşan boyutlara ulaşabilir (8). Olgumuzda literatürle uyumlu şekilde tümör iyi sınırlı özellikte olup, 6,2 cm büyüklüktedir.

Rutin hematoksilen-eozin (HE) boyalı kesitlerde karakteristik morfoloji olgumuzda da olduğu gibi hemanjioperisitoma-benzeri vasküler ağ ile trabeküler dizilim gösteren yuvarlak-poligonal tümör hücreleri şeklindedir. Neoplastik hücreler değişken miktarda soluk eozinofilik sitoplazmalı ve üniform, yuvarlak, oval nükleusludurlar. Mitotik figürler nadirdir veya yoktur. Tübüller, kistler veya papiller yapılar mevcut olabilir. (8,9). Nekroz, fokal orta derecede nükleer atipi ve bazı vakalarda fibröz kapsüle penetrasyon ya da vasküler invazyon bildirilmiştir. Genellikle tümörün periferinde arada sıkışmış renal tübüller izlenir (8, 10, 11). Renin depolanmasını düşündüren intrasitoplazmik granüller, histokimyasal Periyodik Asit Schiff ve Bowie boyaları kullanılarak tespit edilebilir (8). Olgumuzda benzer morfolojik özellikler izlenmiş olup tümörde atipi, nekroz, mitoz, kapsül ve damar invazyonu izlenmedi.

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde sitoplazmik renin pozitifliği ile tanı doğrulanır. Ancak bazı Wilms tümörü, renal hücreli karsinom veya renal

onkositom olgularında da renin pozitifliği gözlenebildiği belirtilmiştir (8). CD34, vimentin, CK7, CAM5.2 ve değişen oranlarda CD117 ve SMA JGHT'de pozitiflik gösteren önemli immünohistokimyasal belirteçlerdir. İmmünohistokimya bulguları ile birlikte elektron mikroskopunda renin granülleri ya da öncüllerinin granüllerinin gösterilmesi ayırıcı tanıda önemlidir (8). Bizim olgumuzda renin immün belirteçi çalışılmamakla birlikte diğer bildirilen belirleyicilere benzer şekilde tümör hücrelerinde Vimentin ve CD34 ile yaygın pozitiflik, CD117 ile fokal zayıf ve SMA ile fokal yüksek boyanma izlendi. Proliferasyon indeksi düşük olup Ki-67 %5 kadar pozitif izlendi.

JGHT'nin mikroskopik ayırıcı tanısında glomus tümörü (GT), hemanjioperisitoma (HP) ve soliter fibröz tümör (SFT) bulunur. GT yaygın olarak miksoid ödemli bir stroma içerir ve hiçbir epitelyal bileşeni bulunmaz. İmmünohistokimyasal olarak GT, α -düz kas aktini ve/veya h-caldesmon ile çoğunlukla reaktif renin ve CD34 ile negatiflik gösterir. HP ve SFT, poligonal hücreler ve kalın duvarlı damarlar içermezler. SFT'ler sıklıkla hemanjioperisitomatöz ("geyik boynuzu") vasküler patern gösterirler ve sıklıkla renal pelvis veya renal kapsülün yakınında yerleşimlidirler. Ayrıca SFT immünohistokimyasal olarak CD99 ve bcl-2 ile pozitif (3). Olgumuzda immünohistokimyasal olarak SFT veya HP ile yer yer benzer özellikler bulunmakla birlikte morfolojik olarak poligonal hücrelerin ve kalın duvarlı damarların varlığı ve ayrıca klinik olarak hipertansiyon, renin ve aldosteron yüksekliği gibi bulguların varlığı JGHT ile uyumlu olduğunu düşündürmüştür.

JGHT'nin genetik değişiklikleri üzerine yapılan çalışmalar az sayıdadır. Konvansiyonel sitogenetik, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ve interfaz FISH kullanarak yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda X, 6, 9, 11, 15 ve 21. kromozomlarda kayıp ve kromozom 4 ve 10 kazanımları olduğu vurgulanmaktadır (3). JGHT'de, CD34 ve CD117 pozitifliği gibi Gastrointestinal Stromal Tümör (GİST) ile benzer immünohistokimyasal boyanma özellikleri gözlenmektedir (3). Ek olarak Siklin D1'in aşırı ekspresyonu JGHT'lerde yaygın bir özelliktir. G1/S progresyonunda önemli bir aracı olan siklin D1'in upregülasyonu, kanser başlangıcı ve tümör progresyonu ile ilişkilidir ve VEGF üretimi ile büyümeyi ve anjiyogenezini artırarak onkogeneze yol açabilir (12).

JGHT benign davranış gösterir ve olguların çoğunda cerrahi sonrası lokal rekürens veya metastaz izlenmemektedir (3). Literatürde sadece bir olguda akciğer metastazı geliştiği bildirilmektedir (13). Bunun dışında hipertansiyona bağlı masif beyin kanamasına bağlı ölüme neden olan bir JGHT olgusu da bulunmaktadır (14). Olgumuzun postoperatif takiplerinde tansiyon

değerlerinin normale döndüğü ve herhangi bir antihipertansif ilaç kullanım gerekliliğinin kalmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak hastalarda hipertansiyon öyküsü, renin ve aldosteron yüksekliği, tümörde renin'in immünohistokimyasal olarak gösterilmesi ve elektron mikroskopik olarak rhomboid kristallerin görülmesi JGHT tanısında önemli özelliklerdir. Baş ağrısı ve hipertansiyon ile başvuran adölesan ve genç erişkin hastalarda JGHT'nin ayırıcı tanıda akılda tutulması, klinik öykünün ve laboratuvar bulgularının ayrıntılı araştırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Robertson PW, Klidjian A, Harding LK, Walters G, Lee MR, Robb-Smith AH. Hypertension due to a renin-secreting renal tumour. *Am J Med.* 1967; 43: 963-76.
2. Kihara I, Kitamura S, Hoshino T, Seida H, Watanabe T. A hitherto unreported vascular tumor of the kidney: A proposal of "juxttaglomerular cell tumor". *Acta Pathol Jpn.* 1968; 18: 197-206.
3. Kuroda N, Maris S, Monzon FA, Tan PH, Thomas A, Petersson FB, et al. Juxttaglomerular cell tumor: A morphological, immunohistochemical and genetic study of six cases. *Hum Pathol.* 2013; 44: 47-54.
4. Onder S, Baydar DE. A case of juxttaglomerular cell tumor with novel histologic features. *Int J Surg Pathol.* 2011; 19: 65-70.
5. Gottardo F, Cesari M, Morra A, Gardiman M, Fassina A, Dal Bianco M. A kidney tumor in an adolescent with severe hypertension and hypokalemia: An uncommon case--case report and review of the literature on reninoma. *Urol Int.* 2010; 85: 121-4.
6. Sakata R, Shimoyamada H, Yanagisawa M, Murakami T, Makiyama K, Nakaigawa N, et al. Nonfunctioning juxttaglomerular cell tumor. *Case Rep Pathol.* 2013; 2013: 973865.
7. Wong L, Hsu TH, Perloth MG, Hofmann LV, Haynes CM, Katznelson L. Reninoma: Case report and literature review. *J Hypertens.* 2008; 26: 368-73.
8. Kuroda N, Gotoda H, Ohe C, Mikami S, Inoue K, Nagashima Y, et al. Review of juxttaglomerular cell tumor with focus on pathological aspect. *Diagn Pathol.* 2011; 6: 806-80.
9. Kuroda N, Moriki T, Komatsu F, Miyazaki E, Hayashi Y, Naruse K, et al. Adult-onset giant juxttaglomerular cell tumor of the kidney. *Pathol Int.* 2000; 50: 249-54.
10. Kodet R, Taylor M, Vachalova H, Pycha K. Juxttaglomerular cell tumor. an immunohistochemical, electron-microscopic, and in situ hybridization study. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18: 837-42.
11. Beaudoin J, Perigny M, Tetu B, Lebel M. A patient with a juxttaglomerular cell tumor with histological vascular invasion. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008; 4: 458-62.
12. Wang F, Shi C, Cui Y, Li C, Tong A. Juxttaglomerular cell tumor: Clinical and immunohistochemical features. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017; 19: 807-12.
13. Duan X, Bruneval P, Hammadeh R, Fresco R, Eble JN, Clark JI, Vigneswaran WT, Flanigan RC, Pickman MN. Metastatic juxttaglomerular cell tumor in a 52-year old man. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(8):1098-1102.
14. Gherardi GJ, Arya S, Hickler RB. Juxttaglomerular body tumor: A rare occult but curable cause of lethal hypertension. *Hum Pathol.* 1974;5(2):236-240.