

Multiple miyeloma sekonder MPGN nedeniyle son dönem kronik böbrek yetmezliği gelişen bir olgu sunumu

A case report of a patient with end stage chronic renal failure due to MPGN secondary to multiple myeloma

Açelya Gökdeniz Yıldırım, Belda Dursun, Murat Yaşar Taş, Nilay Şen Türk, Nagihan Yalçın

Gönderilme tarihi: 18.04.2019

Kabul tarihi: 16.03.2020

Özet

Membranoproliferatif glomerulonefrit immün komplekslerin subendotelyal ve mezengial birikimi ile karakterize bir immün kompleks aracılı glomerulonefrittir. Membranoproliferatif glomerulonefritin daha az bilinen nedenleri arasında monoklonal gammopatiler yer almaktadır. Bu yazıda multiple miyeloma sekonder membranoproliferatif glomerulonefrit zemininde son dönem böbrek yetmezliği gelişen bir olgu sunulmuştur. 51 yaşında erkek hasta uzun süredir kontrol edilemeyen hipertansiyon, baş ağrısı ve pretibial ödem öyküsü ile başvurdu. Laboratuvar analizlerinde kronik böbrek hastalığı olarak değerlendirilen hastanın belirgin hematürisinin olması nedeni ile hastaya renal biyopsi yapıldı ve membranoproliferatif glomerulonefrit tanısı konuldu. Membranoproliferatif glomerulonefrit etiyojisi için araştırma yapıldı. İdrar immünfiksasyon elektroforezde serbest kappa hafif zincir proteini saptandı ve yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi multiple miyelom ile uyumlu idi. Bu olgu, nedeni bilinmeyen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda altta yatan sebepleri aydınlatmaya yönelik böbrek biyopsisi ve ileri incelemelerin yapılmasının önemine işaret etmektedir. Histopatolojik olarak membranoproliferatif glomerulonefrit tanısı konulduğunda monoklonal gammopatilerin de arasında olduğu ikincil nedenler mutlaka araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Monoklonal gammopati, membranoproliferatif glomerulonefrit, hematüri, kronik böbrek hastalığı.

Gökdeniz Yıldırım A, Dursun B, Taş MY, Şen Türk N, Yalçın N. Multiple miyeloma sekonder MPGN zemininde son dönem kronik böbrek yetmezliği. Pam Tıp Derg 2020;13:431-434.

Abstract

Membranoproliferative glomerulonephritis is an immune complex-mediated glomerulonephritis characterised by subendothelial and mesangial immun complex deposits. Monoclonal gammopathies are among the few known reasons for membranoproliferative glomerulonephritis. In this case, multiple myeloma is presented as a secondary cause of membranoproliferative glomerulonephritis leading to end stage renal failure. A 51 year old male was admitted with a long-standing history of uncontrolled hypertension, headache, pretibial edema. Laboratory analysis showed advanced kidney failure with marked hematuria. Kidney biopsy revealed membranoproliferative glomerulonephritis. The etiology of membranoproliferative glomerulonephritis was investigated. Urine immunofixation electrophoresis was consisted with free kappa light chain protein and multiple myeloma was diagnosed by bone marrow aspiration biopsy. This case points out to the importance of renal biopsy and further investigations to elucidate the underlying causes in patients with chronic renal failure of unknown cause and when membranoproliferative glomerulonephritis is diagnosed histopathologically, monoclonal gammopathies have to be considered as a secondary cause.

Key words: Monoclonal gammopathy, membranoproliferative glomerulonephritis, hematuria, chronic kidney disease.

Gökdeniz Yıldırım A, Dursun B, Taş MY, Şen Türk N, Yalçın N. End stage chronic renal failure on the basis of MPGN secondary to multiple myeloma. Pam Med J 2020;13:431-434.

Açelya Gökdeniz Yıldırım, Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: acelyagokdeniz@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2932-3797) (Sorumlu Yazar)

Belda Dursun, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: belda.dursun@gmail.com (orcid.org/0000-0003-3235-0577)

Murat Yaşar Taş, Uzm. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: dr_murat9113@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1459-1836)

Nilay Şen Türk, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: sennilay@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-8294-558X)

Nagihan Yalçın, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: nagihancol@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-6472-0777)

Giriş

Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) immün komplekslerin subendotelial ve mezengial birikimi ile karakterize bir immün kompleks aracılı glomerulonefrittir [1]. MPGN'nin yaygın nedenleri arasında otoimmün hastalıklar ve hepatit C gibi kronik enfeksiyonlar yer almaktadır. Bununla birlikte monoklonal gammopati, MPGN'nin daha az bilinen bir nedenidir [2].

Multiple myelom (MM) monoklonal proteinlerin aşırı üretimi ile karakterize malign bir plazma hücresi neoplazisidir [3]. Böbrek MM'un ana hedef organlarından biridir ve çoğu zaman bu duruma monoklonal proteinlerin böbreğe verdiği hasar neden olur. Bazı durumlarda da myelom hücreleri veya kemik iliği hücrelerinin doğrudan istilası da böbrek hasarı ile sonuçlanabilir. Bu sebeple böbrek biyopsisi, çeşitli myeloma ile ilişkili böbrek hastalıklarını ayırt etmeye ve tedavi planını belirlemeye yardımcı olabilir.

Bu yazımızda nadir görülen bir vaka olarak MM'a bağlı MPGN tanısı alan 51 yaşında erkek hasta sunulmuştur.

Olgu sunumu

51 yaşında erkek hasta, 1 aydır sistolik kan basıncı 220 mmHg'a kadar yükselen tansiyon yüksekliği, baş ağrısı, ayaklarda şişlik ve halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Düzenli tansiyon takibi ve bilinen ek hastalığı yoktu. 30 yıldır günde 2 paket sigara kullanımı mevcuttu. Nefrolitiazis öyküsü, non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) veya başka bir nefrotoksik ilaç kullanımı yoktu. Hastaya dış merkezde nebivolol/hidroklorotiyazid (5/12,5) 1x1 tb, furosemid 3x1 tb, allopurinol 1x0,5 tb, doksazosin mesilat 1x1 tb, pantoprozol 1x1 tb, asetilsalisilik asit 100 1x1 tb, sodyum hidrojen karbonat 3x2 tb tedavisi başlanmıştı.

Hastanın poliklinik muayenesinde tansiyon: 160/90 mmHg nabız: 90 atım/dakika, boy: 176 cm kilo: 76 kg olarak ölçüldü. Fizik muayenede patolojik bir bulgusu yoktu. Genel durumu iyi, bilinci açıktı. Göğüs oskültasyonunda her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu, ral veya ronküs duyulmadı. Kalp sesleri ritmik, ek ses/üfürüm duyulmadı. Batın muayenesi normaldi. Renal arter trasesinde üfürüm yoktu. Pretibial ödem saptanmadı. Yapılan laboratuvar

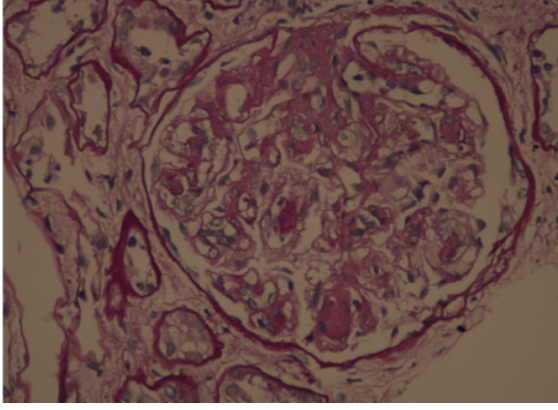
incelemesinde serum kreatinin: 7,5 mg/dL, BUN: 64 mg/dL, Na: 143 mmol/L, K: 4,4 mmol/L HCO₃: 22,4 mmol/L, albumin: 3,6 g/dL, ürik asit: 9,4 mg/dL, CRP: 0,1 mg/dL, düzeltilmiş Ca: 10,06 mg/dL, P: 4,15 mg/dL, PTH: 82 pg/mL ferritin: 255 ng/mL Hgb: 10,2 g/dL, MCV: % 101 sedimentasyon: 29/saat saptandı. Tam idrar tetkikinde: Hgb: +++, protein: +, eritrosit: 73/saha saptandı.

Batın ultrasonografisinde sağ ve sol böbrek normal boyutta ölçüldü. Sağ böbrek parankim ekojenitesi olağan izlendi. Bilateral böbrek ekojeniteleri minimal (grade 0-1) artmış izlendi. Bilateral toplayıcı sistem incelemesinde dilatasyon saptanmadı. Taş izlenmedi. Renal doppler incelemesi normal olarak değerlendirildi.

Hasta evre 5 kronik böbrek yetmezliği (KBY) olarak değerlendirildi. KBY etiolojisinin araştırılması ve renal replasman tedavisinin planlanması için yatış verildi.

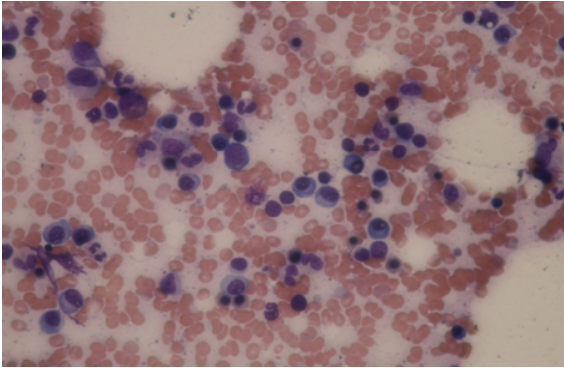
Hastanın idrar sedimentinde yaygın dismorfik özellikte eritrositler ve çok nadir kahverengi granüler silendirler görüldü. Ürolojik değerlendirilmesinde patoloji saptanmadı. Göz dibi muayenesinde hipertansif retinopati bulgusu yoktu. Etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik yapılan tetkiklerde ANA negatif, ANA PROFİLİ negatif, PR3 ANCA negatif, MPO ANCA negatif, c3: 94 mg/dl normal, c4: 35 mg/dl normal saptandı. Tümör belirteçlerinden PSA: 0,6 ng/mL CA-19-9: 5,52 U/mL CEA: 2,9 ng/mL, IgG: 545 mg/dL, IgA: 72 mg/dL, IgM: 30 mg/dL, kappa hafif zincir: 124 mg/dL, lambda hafif zincir: 89 mg/dL olarak normal aralıkta saptandı. 24 saatlik idrarda kreatinin klirens testi: 9,3 mL/min/1,73 m², protein: 1217 mg/gün saptandı.

Böbrek boyutları normal olan, dikkat çekici hematürisi mevcut olan hastada KBY etiolojisinin aydınlatılması için böbrek biyopsisi yapıldı. Hastanın böbrek biyopsisi patolojisi: MPGN paterni gösteren üç adet glomerül içeren böbrek iğne biyopsi materyali olarak raporlandı. Glomerüllerin hepsinde çift bazal membran görüntüsü ve lobüler patern izlendi. Masson trikrom boyama ile korteks çok küçük bir alanda izlenmekle birlikte bu alanda fibrozis %50-60 tespit edildi (Resim 1). Hastanın takibinde renal fonksiyonlarda düzelme izlenmedi. Hasta haftada 3 gün 4 saat, kronik hemodiyaliz programına başlatıldı.



Resim 1. Çift glomerül bazal membran görülmektedir (PAS;400X).

KBY etiolojisini aydınlatmaya yönelik gönderilen idrar immünfiksasyon elektroforezde serbest kappa hafif zincir proteini saptandı. Serum immünfiksasyon elektroforezde monoklonal gammopati görülmedi. Hastaya kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı. Yapılan kemik iliği biyopsisinde bazıları atipik morfolojide %50-60 dolayında plazma hücresi görüldü (Resim 2) ve hasta plazma hücreli myelom tanısı olarak multiple myeloma yönelik tedavisi başlandı. İzleminde renal fonksiyonda düzelme saptanmayan hasta kronik hemodiyaliz tedavisine devam etti.



Resim 2. Kemik iliği aspirasyon yaymada atipik plazma hücreleri (Giemsa, 400X).

Tartışma

Memboproliferatif glomerulonefrit (MPGN) terimi genellikle tek bir hastalık varlığını tanımlamak yerine ortak bir patogenetik mekanizmayı paylaşan çeşitli hastalık süreçlerinde görülen genel bir glomerüler hasar paternini belirtmek için kullanılır [4]. MPGN patogenezinde, immün komplekslerin

glomerüllerde subendotelyal ve mezengial birikimi yer almaktadır [1]. Etiyolojiye dayanarak, MPGN primer/idiyopatik veya sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Primer/idiyopatik MPGN, immün kompleks aracılı glomerulonefrit MPGN tip I ve III'ü içerir. Dense-depozit hastalığı olarak da bilinen MPGN tip II, immün kompleks birikimine bağlı değildir, ancak kompleman kaskadının alternatif yolundaki disregülasyon ve persiste aktivasyonundan kaynaklanır [1].

Sekonder MPGN en yaygın olarak glomerulusta sekonder antijen-antikor bağışıklık kompleksi birikimi ile kalıcı antijenemiye neden olan, önceden var olan bir hepatit B veya C viral enfeksiyonundan kaynaklanır. Diğer kronik enfeksiyöz nedenler arasında şant nefriti, apseler ve endokardit bulunur. Sistemik lupus eritematozus ve bazen Sjögren sendromu ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar da MPGN'nin gelişimi ile ilişkilidir [2].

MPGN'nin nadir nedenlerinden biri de monoklonal gammopatilerdir. Monoklonal gammopatiler, immünglobulin (Ig) üreten lenfositlerinveyaplazmahücrelerinin, monoklonal Ig dolaşımına yol açan proliferasyonu ile karakterizedir. Monoklonal gammopati ile ilişkili hastalıkların klinik spektrumu, önemi belirsiz monoklonal gammopati (MGUS), Waldenström makroglobulinemisi, lenfoproliferatif bozuklukları ve multiple myelomu (MM) içerir.

MM'da monoklonal proteinlerin tetiklediği glomerüler hasar, kompleman sistemini aktive ederek MPGN histopatolojisine neden olabilir. IgG birikimli proliferatif glomerulonefrit (IgG3 ağırlıklı) yine MM'de görülen başka bir MPGN klinik alt tipidir [1]. Literatürde Mayo klinikte yapılan bir çalışmada MPGN tanısı almış 126 vakanın 6'sının etiolojisinde MM olduğu saptanmıştır [2]. Tek merkezli bir çalışmada, otoimmün süreç veya kronik enfeksiyon olmadan, MPGN olan hastaların %41'inde serum elektroforezi veya idrar elektroforezinde monoklonal gammopati kanıtı belirtilmiştir [2].

MPGN en sık çocukluk döneminde görülür, ancak her yaşta ortaya çıkabilir. Klinik tablo ve seyir son derece değişkendir. Bu nedenle, hastalar asemptomatik hematüri ve proteinüri, akut nefritik sendrom, nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı veya hatta hızla ilerleyen bir glomerulonefrit ile başvurabilirler. Hipertansiyon hastalarının üçte

birinde başvuruda bulunur ancak progresif hastalıkta daha sık görülür. Böbrek fonksiyon bozukluğu hastaların %50'sinden fazlasında görülür. MPGN, biyopsi ile doğrulanmış glomerülonefrit vakalarının yaklaşık %7-10'unu oluşturur ve birincil glomerülonefritler arasında son dönem böbrek hastalığının üçüncü veya dördüncü önde gelen nedeni olarak sıralanır [5, 6].

Biz MPGN etiyojisinde plazma hücre diskrazilerinin de olası nedenler içinde olduğuna dikkat çekmek için bu vakayı sunduk. Önceki böbrek fonksiyon testleri bilinmeyen ve tarafımıza glomeruler filtrasyon hızı (GFH(CKD-epi)): 8 mL/min/1,73 m² ile son dönem böbrek yetmezliği evresinde başvuran hastanın görüntülemelerinde bilateral böbrek boyutlarının normal olması ve dikkat çekici bir hematürisinin olması nedeniyle, hastaya KBY etiyojisinin aydınlatılması için renal biyopsi yaptık. Patoloji sonucunda MPGN tanısı saptanması üzerine etiyojiye yönelik araştırmamızda hastada altta yatan hastalığın MM olduğunu gördük.

Bu olgu nedeniyle, nedeni bilinmeyen KBY hastalarında altta yatan sebepleri aydınlatmaya yönelik böbrek biyopsisi ve ileri incelemelerin yapılmasının ve MPGN tanısı konulanlarda olası etiyojiler arasında MM'un da bulunduğu akıld tutulmasının önemi anlaşılmaktadır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- 1- Ayar Y, Ersoy A, Yıldız A. Multiple myeloma kidney, Turk Neph Dial Transpl 2015;24:256-265. <https://doi.org/10.5262/tndt.2015.1003.02>
- 2- Sethi S, Zand L, Leung N, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:770-782. <https://doi.org/10.2215/CJN.06760909>
- 3- Leung N, Nasr SH. Myeloma-related kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2014;21:36-47. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.08.009>
- 4- Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. Pediatr Nephrol 2010;25:1409-1418. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1322-7>
- 5- Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, et al. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:483-487. <https://doi.org/10.2215/CJN.00710805>

- 6- Zhou FD, Zhao MH, Zou WZ, Liu G, Wang H. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: a survey of 3331 patients in a single Chinese centre. Nephrol Dial Transplant 2009;24:870-876. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn554>