



Hodgkin Hastalığında Paraneoplastik Sendrom Olarak Nefrotik Sendrom: Olgu Sunumu

Özlem Elkıran*, Yılmaz Tabel*, Ünsal Özgen*, Cemşit Karakurt*,
Gülendam Koçak*

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Malatya,

Nefrotik sendrom, Hodgkin hastalığında iyi bilinen ancak nadir görülen bir paraneoplastik sendromdur. Nefrotik sendrom malignensiden önce, malignensi ile eşzamanlı veya malignensiyi izleyerek ortaya çıkabilir. Minimal lezyon hastalığı en sık görülen renal lezyondur. Paraneoplastik sendromun immunopatolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, glomerular bazal membran geçirgenliğini değiştiren sitokinlerin salınımına yol açan bir T hücre disfonksiyonunun olduğu düşünülmektedir. Sıklıkla yalnızca malignensi tedavisinin yeterli olması nedeni ile paraneoplastik sendromun tanımlanması önemlidir. Bu makalede Hodgkin hastalığı tanısından 16 ay önce nefrotik sendrom kliniğini ile başvuran 3 yaşında erkek olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Paraneoplastik Sendrom, Hodgkin Hastalığı

Nephrotic Syndrome as a Paraneoplastic Syndrome of Hodgkin's Disease: Case Report

Nephrotic syndrome is a known but rare paraneoplastic syndrome accompanying Hodgkin's disease. Nephrotic syndrome may precede, coincide or follow the diagnosis of malignancy. Minimal change glomerular nephropathy is the most frequently observed renal lesion. The immunopathological background of this entity is unknown. But, it is thought that T-cell dysfunction leads to a secretion of cytokines which alters the permeability of the glomerular basement membrane. The clear recognition of a paraneoplastic syndrome is important, as it is often only necessary to treat the malignancy. In this report, we describe a 3-year-old boy who presented as nephrotic syndrome at 16 months prior to the diagnosis of Hodgkin's disease.

Key Words: Paraneoplastic Syndrome, Hodgkin's Disease

Paraneoplastik sendromlar tümör hücreleri tarafından üretilen hormon, sitokin, büyüme faktörleri ve tümör antijenlerine bağlı olarak meydana gelen klinik tablolardır. Paraneoplastik sendromlar arasında yer alan glomerulopatiler neoplastik hastalıklarda nadiren görülürler.¹

Nefrotik sendrom, Hodgkin hastalığında iyi bilinen ancak nadir görülen bir paraneoplastik sendrom olup, ilk kez 1922 yılında tanımlanmıştır.² Hodgkin hastalığı olan yaklaşık 1700 erişkini kapsayan iki kombine seride nefrotik sendrom sıklığı yalnızca %0.4 olarak rapor edilmiştir.³ Bununla birlikte Hodgkin hastalığı olan çocuklardaki insidansı kesin olarak bilinmemektedir.⁴ Nefrotik sendrom paraneoplastik glomerulopatilerin en sık görülen prezentasyonudur ve hastanın prognozunda en kritik glomerular hastalıktır. Nefrotik sendrom, solid tümörlerde sıklıkla membranöz glomerulonefropatiye sekonder meydana gelir.²⁻⁵ Minimal lezyonlu glomerular nefropati en sık gözlenen renal lezyondur. Minimal lezyon hastalığı sıklıkla Hodgkin hastalığı ile ilişkili iken daha kompleks ve proliferatif renal lezyonlar Non-Hodgkin lenfoma ile ilişkilidir. Fokal segmental glomerulosklerozis ise malignensilerle ilişkili en az rapor edilen renal lezyonlar arasındadır.⁵

Nefrotik sendrom malignensiden önce, malignensi ile eşzamanlı veya malignensiyi izleyerek ortaya çıkabilir. T-hücre disfonksiyonunun sitokin salınımına yol açarak glomerular bazal membran geçirgenliğini değiştirdiği ve klinik tablodan sorumlu olduğu düşünülmektedir. T-hücre disfonksiyonunun sadece aktif hastalık periyodunda değil, malignensinin aktif olmadığı dönemlerde de paraneoplastik etkilerini gösterebileceği belirtilmektedir.^{6,7}

Paraneoplastik sendromun tanımlanması, takip ve tedavinin yönlendirilmesinde oldukça önemlidir. Çünkü bu vakaların büyük çoğunluğu steroidde yanıtıdır.^{6,8} Primer tedavi tüm vakalarda malignensiye yönelik olmalıdır. Genellikle, lenfoma tedavisi ile kür elde edilebilmektedir.⁶

Burada nefrotik sendrom kliniği ile bulgu veren ve Hodgkin hastalığı olan 3 yaşında erkek olgu sunulmaktadır. Malignensilerde nadir görülen paraneoplastik sendromlar ve etkileri gözden geçirildi.

OLGU SUNUMU

Üç yaşında erkek hasta karın, göz kapakları, el ve ayaklarında şişlik, idrar miktarında azalma ve yatarken nefes almada zorluk yakınmaları ile başvurdu.

Elkiran ve ark.

Öyküsünden hastanın bu yakınmalarının bir aydan bu yana olduğu, son 1 haftadır vücudundaki şişliklerinin arttığı ve idrar miktarında azalma olduğu öğrenildi. Öz ve soygeçmişinde özellik yoktu.

Başvuru sırasındaki fizik bakıda vücut ağırlığı: 20,5 kg (>97 p), boy 98 cm (50-75p), genel durumu orta, bilinci açık, kan basıncı 96/60 mmHg , vücut ısısı 36°C, nabız sayısı 116/dk, solunum sayısı 24/dk idi. Bifüssür ödem ve pretibial 2+ gode bırakan ödemi mevcuttu. Batın muayenesinde açıklığı yukarı bakan matite, asiti mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Organomegali ya da lenf nodu büyümesi saptanmadı.

Başvuru sırasındaki laboratuvar incelemesinde; hemoglobin 12.2 g/dl, beyaz küre 13.100/mm³, trombosit 671.000/ mm³, C-reaktif protein (CRP) 4.8 mg/dL, ASO 171 Todd Ünitesi bulundu. Periferik yaymasında %55 lenfosit, %45 nötrofil görüldü. Oto-antikorları negatifti. BUN 25 mg/dl, kreatinin 0.31 mg/dl, total protein 4 gr/dl, albümin 1.1 gr/dl, total kolesterol 428 mg/dl, trigliserid 726 mg/dl, serum C3 ve C4 düzeyleri normal idi. Tam idrar tetkikinde dansite 1030, pH 5, protein 3+, idrar mikroskopisi normal, protein atılımı 222 mg/m²/saat düzeyindeydi. Serum IgG 1.96 g/l (N: 4.41–11.35), IgM 5.82g/l (N: 0.47–20.0), IgA 2 g/l (N: 0.22–1.59) saptandı. Hepatit paneli ve diğer viral panel negatifti. Batın ultrasonografisinde yaygın asit görüldü.

Hastada bu bulgularda minimal lezyonlu nefrotik sendrom düşünülerek 2 mg/kg/gün dozunda prednizolon ve destek tedavileri (D vitamini, mide koruyucu, kalsiyum ve penisilin V) başlandı. Steroid tedavisinin 10. gününde proteinürisi negatifleşen ve ödemleri çözülen hasta önerilerle taburcu edildi. İzleminin 5. ayında yaygın ödemleri olması ve nefrotik düzeyde proteinüri saptanması nedeni ile relaps düşünülerek 2 mg/kg/gün dozunda oral prednizolon yeniden başlandı. İzlemlerinde steroid dozu gün aşırıya geçildikten 1 ay sonra nefrotik sendrom kliniği tekrarlayan hastada steroide bağımlı nefrotik sendrom düşünüldü. Yapılan böbrek biyopsisinde 12 glomerülden sadece birinde sklerozis saptandı, immünofloresanda depolanma saptanmadı. Hasta tüm bu bulgular ile minimal lezyonlu nefrotik sendrom olarak kabul edildi.

Dirençli proteinürisi olan hastaya Mendoza protokolüne göre yüksek doz (30 mg/kg) intravenöz metilprednizolon ve devamında oral prednizolon başlandı. On iki haftalık bu tedaviye rağmen yanıt alınamayınca oral prednizolon ile kombine 2.5 mg/kg/gün dozunda oral siklofosamid başlandı. Proteinüri kademeli olarak azalarak tedavinin 11.gününde kayboldu.

Hastalığın başlangıcından 16 ay sonra ve nefrotik sendromu remisyonunda iken kuru öksürük ve

yorgunluk yakınmaları ile başvuran hastanın fizik bakısında boyun sol tarafta klavikula önüne kadar inen lastik kıvamında birleşmiş kitle palpe edilmesi nedeniyle istenen göğüs röntgenogramında üst mediastinal genişleme saptandı. Ekokardiyografisinde sol ventrikül arka duvarında kitle görünümü olan hastanın boyun ultrasonografisinde ve boyun tomografisinde sol servikal zincirde konglomere lenf nodu büyümesi görüldü. Lenf nodu biyopsisinde mikso sellüler tip Hodgkin hastalığı saptandı. Hastanın daha önce yoğun steroid tedavisi alması nedeni ile steroid direnç göz önüne alınarak adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (ABVD) ve ardından COEP çoklu kemoterapileri başlandı. Hastanın klinik izleminde nefrotik sendrom relaps göstermedi.

TARTIŞMA

Glomerular lezyonlar ve malign hastalıklar arasındaki ilişki iyi bilinmektedir.⁹ Genel olarak malignansiler ve nefrotik glomerulopatiler arasındaki bağlantıyı kanıtlamak zor olmakla birlikte, bu iki durumun remisyon ve/ veya relapsının paralellik göstermesi bu ilişkiyi desteklemektedir. Neoplastik bozukluklarda %10'a varan oranlarda nefrotik sendrom görümesi de bu ilişkinin rastlantısal olmadığını göstermektedir.⁵

Paraneoplastik nefropati ilk kez 1922 yılında Hodgkin hastalığı ile ilişkili nefrotik sendromun bildirimi ile Galloway tarafından tanımlanmıştır.¹⁰ Galloway'dan sonra kanser ve glomerular hastalıklar arasındaki ilişki pek çok kez rapor edilmişse de aralarındaki nedensel ilişki net olarak belirlenememiştir. Paraneoplastik sendromlar, neoplastik hastalıkların manifestasyonlarıdır.

Paraneoplastik sendrom terimi direkt tümör büyümesi, invazyonu ya da metastazı ile ilgili olmayıp, tümör hücreleri tarafından üretilen hormon, sitokin, büyüme faktörleri ve karsinoembriyonik antijen, prostat spesifik antijen ve renal tubuler epitelyal antijen gibi tümör antijenlerinin etkilerine bağlı olarak meydana gelmektedir.¹ Malignensi ve nefrotik sendrom birlikteliği çocuklarda oldukça nadirdir. 1975 yılında yapılan bir çalışmada nefrotik sendromlu 66 çocuğun yalnızca 7'sinde neoplazi saptanmıştır.¹⁰ Hodgkin hastalığında da nefrotik sendrom oldukça nadir görülmekte olup, 1700 olguyu kapsayan kombine serilerde sıklığı %0.4 olarak bildirilmiştir.¹¹

Glomerulopati, glomerular hasarı tarifleyen genel bir terimdir. Nefrotik sendrom glomerulopatilerin en sık görülen klinik presentasyonudur. Minimal lezyon hastalığı Hodgkin hastalığında en fazla bildirilen glomerulopatidir.^{9,10} IgA nefropatisi, fokal ve segmental glomeruiosklerozis, mezengiyokapiller glomerulonefrit, kresentik glomerulonefrit, amiloidozis ve trombotik mikroangiopatiler de nadiren rapor edilmiştir.⁵

Hodgkin Hastalığında Paraneoplastik Sendrom Olarak Nefrotik Sendrom: Olgu Sunumu

Hodgkin hastalığı ile ilişkili glomerulopatinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Nefrotik sendrom patogenezindeki immun kompleks depolanmasının aksine, Hodgkin hastalığı ile ilişkili nefropatinin lenfokin üreterek glomeruler geçirgenliği değiştiren bir T hücre alt grubunun disfonksiyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir.¹¹ Hodgkin hastalığının etkin tedavisi ile hemen daima nefrotik sendromun da remisyonu girmesi de bu hipotezi desteklemektedir.⁹⁻¹¹

Hodgkin hastalığının B semptomları olsun veya olmasın tüm klinik tiplerinin nefrotik sendrom ile ilişkisi tanımlanmış olmakla birlikte en sık birlikte görülen histopatolojik tip karışık hücreli Hodgkin hastalığıdır.¹¹ Bizim olgumuzda da literatürle uyumlu olarak karışık hücreli histopatolojik tip lenfoma saptandı.

Bildirilen vakaların çoğunda nefrotik sendromun ortaya çıkışı Hodgkin hastalığının ortaya çıkışı ya da relapsına paralel olmakla birlikte bu bir kural değildir. Özellikle nefrotik sendromdan kuşku duyulması gereken Hodgkin hastalığı olan bir hasta grubu da yoktur. Bu ilişki her iki patolojinin de prognozunu önemli oranda değiştirmemektedir.⁴ Eagan ve Lewis'in derlediği 52 vakalık seride nefrotik sendromun ortaya çıkışı, aktif Hodgkin hastalığından 12 aydan daha önce saptanmamıştır.¹¹ Bizim olgumuzda nefrotik sendrom Hodgkin lenfomanın ortaya çıkışından 16 ay önce saptandı.

Malignansilerle ilişkili nefrotik sendromlu olguların çoğu steroide yanıtızdır. Özellikle şiddetli proteinürisi olan idiopatik fokal segmental glomerulosklerozisli hastalar immünsupresif tedaviye sıklıkla yavaş ve zayıf yanıt verirler.¹² Bu hastaların yalnızca %30-40'ı steroide yanıt verir ve parsiyel ya da komplet remisyonu girer.⁵⁻¹² Ancak sıklıkla malignensi tedavisi ile nefrotik sendrom herhangi spesifik bir tedaviye gerek kalmaksızın remisyon ile sonuçlanmaktadır.^{4,5-8} Bizim olgumuzda yüksek doz steroid tedavisi ile tam remisyon sağlanamadı. Oral steroid ile kombine siklofosfamid tedavisi ile hasta remisyonu girdi. Hodgkin hastalığı tedavisinden sonraki 8 aylık izleminde relaps saptanmadı.

Bu yazıda, nefrotik sendrom bulguları ile başvuran ve Hodgkin hastalığı tanısı alan olgu sunumu yapılarak malignansilerde nadir görülen paraneoplastik

sendromlar literatür bilgileri ışığında tekrar gözden geçirildi.

Sonuç olarak, nefrotik sendrom kliniği ile başvuran hastaların izleminde dikkatli fizik bakı yapılması ve nadir görülen etyolojik nedenlerin de göz önüne alınması gerektiği vurgulanmak istendi.

KAYNAKLAR

1. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int* 1999;56(1):355-77.
2. Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. *Br Med J* 1922;2:1201-4.
3. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 1986;30:465-473.
4. Stéphan JL, Deschênes G, Pérel Y, Bader-Meunier B, Brunat-Mentigny M, Lejars O, Lamagnères JP. Nephrotic syndrome and Hodgkin disease in children: a report of five cases. *Eur J Pediatr* 1997;156(3):239-42.
5. Mallouk A, Pham PT, Pham PC. Concurrent FSGS and Hodgkin's lymphoma: case report and literature review on the link between nephrotic glomerulopathies and hematological malignancies. *Clin Exp Nephrol* 2006;10(4):284-9.
6. Raphaël MF, Groothoff JW, van den Berg H. Nephrotic syndrome as a paraneoplastic symptom of Hodgkin's disease in two children. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146(34):1595-8.
7. Milteny Z, Keresztes K, Ujhelyi L, Kovács J, Illés A. Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease. *Orv Hetil* 2005;146(25):1357-60.
8. Baron F, Hermanne JP, Fassotte MF, Beguin Y, Fillet G. Clinical case of the month. The association of Hodgkin's disease and nephrotic syndrome. *Rev Med Liege* 1998;53(11):651-3.
9. Utsch B, Fleischhack G, Hasan C, Bode U. Nephrotic syndrome as paraneoplastic syndrome of Hodgkin disease. *Eur J Pediatr* 1999;158(9):768.
10. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;12.
11. Spyridonidis A, Fischer KG, Glocker FX, Fetscher S, Klisch J, Behringer D. Paraneoplastic cerebellar degeneration and nephrotic syndrome preceding Hodgkin's disease: case report and review of the literature. *Eur J Haematol* 2002;68:318-21.
12. Velosa JA, Holley KE, Torres VE, Offord KP. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1983;58(9):568-77.

Yazışma Adresi: Dr. Özlem ELKIRAN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
44280 MALATYA, TÜRKİYE
Tel: 0 422 3410660 (5341)
Fax: 0 422 3410728
E-mail: ozlemelkiran@yahoo.com