



## Glomerulopatiler ve Maligniteler; Kısa Derleme

### Glomerulopathies and Malignancies; Short Review

Ertuğrul Erken<sup>1</sup>, Samed Rahatlı<sup>2</sup>

*1 Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ali Şevki Ereğ Yerleşkesi, Nefroloji Bölümü, Merkez/TOKAT.  
2 Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ali Şevki Ereğ Yerleşkesi, Onkoloji Bölümü, Merkez/TOKAT*

#### OZET

Kanser hastalarında volüm eksikliği, ilaç toksisitesi, ürat nefropatisi gibi birçok etyolojiye bağlı olarak gelişebilen akut renal problemlere sıkça rastlanır. Bunun dışında malign hastalıklar, glomerüler lezyon gelişimi ile komplike olabilmektedirler. Neoplazilere eşlik eden bu glomerüler hastalıklar genellikle immün kompleks ilişkili paraneoplastik sendromlardır. Malignitelere ikincil olarak gelişen bu glomerulonefritlerde klinik resim sıklıkla nefrotik sendrom şeklinde olup, patolojik tanı ise genelde membranöz nefropati (MN) veya minimal değişiklik olmaktadır. Diğer yandan primer glomerüler hastalıkların tedavisinde kullandığımız immünsupresif ilaçlar da uzun dönemde malignite gelişimini kolaylaştırabilmektedir. Bu kısa derlemede malignitelere eşlik edebilen glomerüler hastalıklardan söz edilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Glomeruler hastalık, kanser, nefrotik sendrom, paraneoplastik glomerulopati

#### ABSTRACT

Acute kidney injury related to etiologies such as dehydration, drug toxicities, urate nephropathy and many others is a big concern for patients with malignant diseases. Apart from that, these patients may also develop some renal pathologies which could be defined as glomerular paraneoplastic syndromes associated with malignant diseases. Most common pathological diagnosis in these secondary glomerulopathies are membranous nephropathy and minimal change disease. On the other hand, immunosuppressive medications we used for the treatment of the primary glomerular diseases might have the way for some malignant diseases in the long run. In this short review we tried to refer to some glomerular diseases associated with malignancies.

**Key words:** Glomerular disease, malignancy, nephrotic syndrome, paraneoplastik glomerulopathy

**Corresponding Author:** Ertuğrul ERKEN

**Address:** Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ali Şevki Ereğ Yerleşkesi, Nefroloji Bölümü, Merkez/TOKAT .

**E-mail:** ertugrulerken@hotmail.com

**Phone:** +90 356 2129500

**Başvuru Tarihi/Received:** 23-03-2016

**Kabul Tarihi/Accepted:** 20-04-2016





## GİRİŞ

Kanser hastalarında volüm eksikliği, ilaç toksisitesi, ürat nefropatisi gibi birçok etyolojiye bağlı olarak gelişebilen akut renal problemlere sıkça rastlanır. Bunun dışında malign hastalıklar, glomerüler lezyon gelişimi ile komplike olabilmektedirler. Neoplazilere eşlik eden bu glomerüler hastalıklar genellikle immün kompleks ilişkili paraneoplastik sendromlardır. Malignitelere ikincil olarak gelişen bu glomerulonefritlerde klinik resim sıklıkla nefrotik sendrom şeklinde olup, patolojik tanı ise genelde membranöz nefropati (MN) veya minimal değişiklik olmaktadır. Diğer yandan primer glomerüler hastalıkların tedavisinde kullandığımız immünsupresif ilaçlar da uzun dönemde malignite gelişimini kolaylaştırabilmektedir [1,2]. Bu kısa derlemede malignitelere eşlik edebilen glomerüler hastalıklardan söz edilecektir.

### Epidemiyoloji:

Malignitelere eşlik eden glomerüler hastalıklardaki en sık renal biyopsi tanısı MN'dir. Öyle ki, MN tanılı hastaların %7-20'sinde altta yatan bir malign hastalık saptanabilmektedir. Bu olgularda cerrahi rezeksiyon veya kemoterapi uygulamasından sonra glomerüler hastalıkta remisyon elde edilebilme, benzer ilişki ile MN relapsı durumunda da tümörün rekürrensi ile karşılaşılabilir [1,3,4]. Lefaucheur ve arkadaşlarının bir çalışmada MN tanısı olan 240 hastanın 24'ünde renal biyopsi alınan zamanda ya da sonraki bir yıl içinde malignensi gösterilmiştir. Aynı seride, kanser ilişkili MN olduğu saptanan olgularda kanserin remisyonu ile proteinürinin gerilemesi arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu görülmektedir [4]. Solid tümörlerle birlikte MN hematolojik malignitelere göre daha sık görülmektedir. Bir metaanaliz sonuçlarına göre membranöz nefropati ile birlikte görülen en sık tümör akciğer kanseri (%26) olmakla birlikte bunu prostat kanseri (%15), hematolojik maligniteler (%14), kolorektal kanserler (%11), meme kanseri (%7), özefagus-mide kanserleri (%6) takip etmektedir [5].

Minimal değişiklik hastalığı şeklindeki glomerüler patolojiyi diğer kanserlerden farklı olarak genellikle Hodgkin Lenfoma'da görülebilmekteyiz. Membranoproliferatif glomerulonefrite ve renal vaskülitlere ise nadir olgular şeklinde ve akciğer kanseri, deri kanseri, kolon kanseri ve lenfoproliferatif hastalıklar gibi çeşitli kanserlerle birlikte rastlanabilmektedir [6].

### Patofizyoloji:

Çeşitli malignitelere farklı glomerüler lezyonlar eşlik edebilmekte ve bunların da farklı patofizyolojik mekanizmaları olabilmektedir. Özellikle solid tümörlere eşlik eden glomerulopatilerin patofizyolojisi her zaman tam olarak çözümlenemesinde, hematolojik malignitelere eşlik eden glomerulopatilerin patofizyolojisi daha iyi anlaşılabilmiştir [2,3]. Genellikle malign bir tümörün varlığı bünyede sürekli antijen maruziyeti ve antikor oluşumu sonucu immün kompleks birikimine yol açmaktadır. Dolaşan immün komplekslerin glomerüllerde kümelenmesi ile de kompleman aktivasyonu ve glomerulonefrit kliniği oluşabilmektedir. Hatta glomerüler depozitlerde tümör neoantijenleri ve antikorları da saptanmıştır [1,3]. Rat modellerinde, özellikle hematolojik malignitelere artışı göze çarpan ve T helper-2 kaynaklı bir sitokin olan interlökin-13'ün, minimal değişiklik hastalığı ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir [7]. İmmün kompleks nefriti olarak tanımlanabilecek olan MN ve minimal değişiklik gibi glomerüler inflamasyon veya doğrudan vaskülit hasarının olmadığı bu hastalarda altta yatan malignensinin ortadan kaldırılması glomerüler bozukluğu remisyona götürebilmektedir [3].

Nefritik sendrom ile komplike olan malignitelere ise immün kompleks birikiminin yanı sıra, altta yatan maligniteyle birlikte gelişebilen farklı patern ve şiddetlerde ve glomerüler inflamasyon bulunmaktadır [3]. Malignite ilişkili proliferatif ve/veya kresentik glomerulonefrit ile prezente olan bu olgular çok daha nadir görülmektedir. Malignite ile birlikte olan akut nefritik sendrom ve hızlı ilerleyici glomerulonefrit olgularını da



paraneoplastik sendrom olarak değerlendirsek dahi, yalnızca altta yatan malign hastalığın tedavi edilmesinin bu olgulardaki glomerüler bozukluğu düzeltmeye yetmediği görülmekte, genellikle anti-kanser tedaviye uygun immünsupresif tedavinin eklenmesi gerekmektedir [1,2,8].

Literatürde malignitelerle birlikteliği olan ANCA ilişkili vaskülit olguları da tanımlanmıştır [2,9,10]. Bu durumu tümör hücreleriyle karşılaşmış bir bünyenin renal ve sistemik vaskülitte giden bir süreci tetiklemesi ya da, ANCA müsbet bir bireyde koincidental olarak ortaya çıkan malign bir hastalığın doğal immüniteyi ve inflamatuvar süreçleri aktive etmesi olarak yorumlayabiliriz. ANCA pozitif pauci-immun kresentik glomerulonefrit ile kronik lenfositik lösemi birlikteliği gösterilmiş bir olguda, kemik iliği malignitesinin lenfosit ve bazı nötrofillere karşı antikor oluşumunu uyararak ANCA oluşumuna yol açtığı düşünülmüştür [11].

#### **Klinik Özellikler ve Literatür:**

Hem hematolojik maligniteler ve hem de solid tümörler ile birlikte glomerulonefrit gelişebilmektedir. Klinik resim; asemptomatik proteinüri, nefrotik sendrom, akut nefritik sendrom, hatta kronik glomerulonefrit şeklinde dahi olabilir. Renal biyopsi kararı için değerlendirme yapılırken, non-glomerüler kaynaklı olası bir akut böbrek yetersizliği için uygun sıvı-elektrolit desteği ve geçici proteinüriye neden olabilecek enfeksiyöz komplikasyonların tedavisi yapılabilir. Ayırıcı teşhis yaparken, vasküler endotelial growth faktör veya reseptörünün inhibisyonu yoluyla etki gösteren bevasizumab, sunitinib, pazopanib gibi monoklonal antikor ve tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıldığı kanser hastalarında proteinüri ve hipertansiyon gibi glomerüler hastalık düşüdürebilecek bulguların görülebileceği de unutulmamalıdır [6,12].

Daha önce değindiğimiz gibi, malignitelere eşlik eden MN ve minimal değişiklik hastalığı olguları için en uygun tedavi yöntemi de altta yatan malign hastalığın ortadan kaldırılmasıdır [1,13]. Özellikle MN olgularının ayırıcı

tanısında yeni biyo-belirteçlerden biri olan fosfolipaz A2 reseptör antikor (anti-PLA2R) büyük yarar sağlayabilmektedir. Primer MN için önemli bir hedef antijen olduğu anlaşılan anti-PLA2R titresi düştükçe proteinüri miktarının da azaldığı görülmüştür. Dolayısıyla, primer (idiyopatik) MN'de yüksek oranda müspet saptanan bu antikorların varlığı glomerulonefrite yol açan olası bir malign hastalık ya da viral enfeksiyon ihtimalinden uzaklaştırmaktadır. Özellikle nefrotik sendrom ile prezente olan senil olgularda ayırıcı teşhis için kıymetli bir araç olduğu düşünülmektedir [13,14].

Allojenik kök hücre yapılmış bir olguda anti-PLA2R negatif membranöz nefropati gelişmiş daha sonra rituximab ve deksametazon tedavisi ile proteinüri dramatik olarak azalmıştır [15]. Akciğer kanseri ile ilişkili olarak MN gelişen bir olguda hastaya evre IIIB küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konulmuş ve paklitaksel/karboplatin ile eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanmıştır. Tedavi sonrası hastanın proteinürisi düzelmiş ve serum kreatinin düzeyi normale gelmiştir. Daha sonra hastalık nüksünde yeniden glomerulonefrit gelişmiştir [16].

Başka bir örnek olguda ise, metastatik prostat karsinomu nedeniyle hormonoterapi uygulanırken nefrotik düzeyde proteinüri saptanmış renal biyopsi sık karşılaşılan aksine membranoproliferatif glomerulonefrit göstermiştir. Olgunun remisyona girmesi için antikanser tedavi ile eş zamanlı kortikosteroid tedavisi gerekmiştir [8]. Gastrik adenokarsinoma ve p-ANCA ilişkili renal vaskülit olan bir olguda da gastrektomi sonrası vaskülitin ve hatta ANCA pozitifliğinin kaybolduğu görülmüştür [17]. Rektal adenokarsinom ve p-ANCA pozitif renopulmoner sendrom olan bir olguda ise rektal adenokarsinom cerrahi olarak tedavi edilip, immünsupresif tedavi azaltıldığında vaskülit nüks etmiştir. Buradan hareketle klinisyen vaskülitin paraneoplastik bir sendrom olmadığına kanaat etmiştir [18].

#### **Sonuç:**



Malignite ile birlikte olan akut nefritik sendrom ve hızlı ilerleyici glomerulonefrit olgularını paraneoplastik bir sendrom olarak değerlendirsek dahi; yalnızca altta yatan hastalığın tedavi edilmesinin bu olgulardaki glomerüler bozukluğu düzeltmeyeceği düşünülmektedir. Anti-kanser tedaviye uygun immünsupresif tedavinin eklenmesi başarıyı artıracaktır. Maligniteye eşlik eden membranöz nefropati gibi glomerüler inflamasyon veya doğrudan vaskülit hasarının olmadığı hastalarda ise altta yatan malignensinin ortadan kaldırılması veya regresyonu yeterli olabilir.

Erişkin ve özellikle de yaşlı hasta popülasyonunu değerlendirirken glomerüler hastalık bulgularına rastlandığında, eşlik eden olası bir malign hastalık için mutlaka değerlendirme yapılmalıdır. Çünkü paraneoplastik glomerulonefrit olguları bazen idiyoPATİK glomerulonefrit tanısı ile immünsupressif tedavi görebilmektedir. Bu durum malignite tanısının gecikmesinin yanı sıra, immünsupressif tedavi ile okkült malignitenin yayılımına da kolaylık sağlayabilmektedir.

#### Kaynaklar:

1. Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, Campenot ES, Radhakrishnan J. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney Int.* 2013 Jul;84(1):34-44. doi: 10.1038/ki.2012.484. Epub 2013 Jan 30.
2. Mazanowska O, Klinger M. Glomerulonephritis in neoplastic disease. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 19: 211-214.
3. Cambier JF, Ronco P. Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;7(10):1701-12. doi: 10.2215/CJN.03770412. Epub 2012 Aug 16.
4. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, Martel P, Hill GS, Jacquot C, Rossert J. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. GN-PROGRESS Study Group. *Kidney Int.* 2006 Oct;70(8):1510-7. Epub 2006 Aug 30.
5. Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, Ungprasert P, Stokes MB, Knight EL. Prevalence of Cancer in Membranous Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Am J Nephrol.* 2014;40(1):29-35.
6. Pani A, Porta C, Cosmai L, Melis P, Floris M, Piras D, Gallieni M, Rosner M, Ponticelli C. Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy. *J Nephrol.* 2016 Apr;29(2):143-52.
7. Yeong-Hau H. Lien & Li-Wen Lai. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nature Reviews Nephrology* 7, 85-95 (February 2011) | doi:10.1038/nrneph.2010.171.
8. Ahmed MS, Wong CF, Abraham KA. Membrano-proliferative glomerulonephritis associated with metastatic prostate carcinoma--should immunosuppressive therapy be considered? *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Feb;23(2):777.
9. Rowaiye OO, Kusztal M, Klinger M. The kidneys and ANCA-associated vasculitis: from pathogenesis to diagnosis. *Clin Kidney J.* 2015 Jun;8(3):343-350.
10. Mahr A, Heijl C, Le Guenno G, Faurichou M. ANCA-associated vasculitis and malignancy: current evidence for cause and consequence relationships. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013 Feb;27(1):45-56.
11. Henriksen KJ1, Hong RB, Sobrero MI, Chang A. Rare association of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, ANCA, and pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(1):170-174.
12. Salahudeen AK, Bonventre JV. Onconephrology: the latest frontier in the war against kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(1):26-30.
13. Rihova Z, Honsova E, Merta M, Jancova E, Rysava R, Reiterova J, Zabka J, Tesar V. Secondary membranous nephropathy--one center experience. *Ren Fail.* 2005;27(4):397-402.
14. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(6):1357-1366.
15. Abudayyeh A, Truong LD, Beck LH Jr, Weber DM, Rezvani K, Abdelrahim M Membranous nephropathy in autologous hematopoietic stem cell transplant: autologous graft-versus-host disease or autoimmunity induction? *Clin Kidney J.* 2015;8(4):440-444.
16. Crawford AR, Dworkin L, Leonard K, Khurshid H, Hepel JT. Recurrence of paraneoplastic membranous glomerulonephritis following chemoradiation in a man with non-small-cell lung carcinoma. *Rare Tumors.* 2013;5(2):62-64.
17. Hosoya Y, Minota S, Lefor A, Sakuma K, Aoki Y, Kamimura T, Niwa Y, Kajii E, Kanai N, Yasuda Y. Resolution of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis after resection of gastric cancer. *Mod Rheumatol.* 2010;20(1):102-105.
18. Hommel C, Rihova Z, Mokaddem F, Libotte B. pANCA-vasculitis associated with rectal adenocarcinoma. *Acta Clin Belg.* 2014 Dec;69(6):463-6. doi: 10.1179/2295333714Y.0000000064. Epub 2014 Aug 11.