

Tuberous Sclerosis'de Böbrek Tutulumu: Klinik ve Radyolojik Bulgular

Ganime SADIKOĞLU*, Cüneyt ERDOĞAN**, Hakan ÖZDEMİR*, Züleyha ALPER*

* Uludağ Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Bursa

** Uludağ Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Tuberous sclerosis (TS) otozomal dominant geçişli, birçok organ sisteminde hamartomlarla karakterize bir hastalıktır. Klasik klinik triadı epilepsi, mental retardasyon ve adenoma sebaceum olarak adlandırılan deri lezyonlarıdır. Böbreklerde en sık görülen lezyon angiomyolipomdur (AML). AML hastaların % 40-80'inde saptanır. Bu lezyonlar büyümeye eğilimlidirler ve ciddi hemorajiye yol açabilirler.

Çalışmamızda klinik bulgular ve radyolojik tetkiklerle (kranial BT-MR) TS tanısı alan 14 hasta böbrek tutulumu yönünden incelendi. Olguların yakınmaları, fizik muayeneleri, laboratuvar bulguları, renal US ve BT bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Ondört olgunun 8'inde (%57) US ve BT tetkikleri ile renal AML saptandı. Bunlardan ikisinde böbrek fonksiyonları belirgin şekilde bozulmuştu. Bu iki olgu da ileri yaşta ve büyük AML'lar bulunan olgulardı.

TS da böbrekte sıklıkla izlenen AML'lar yaş arttıkça boyut ve sayı olarak artmaya eğilimlidir. Böbrek yetmezliğine neden olabilirler. Ancak AML'ların nasıl ve neden büyüdüğü hala bilinmemektedir. Bu konuda ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tuberous Sclerosis. Böbrek. Angiomyolipom.

Renal Involvement of Tuberous Sclerosis: Clinical and Radiologic Findings

SUMMARY

Tuberous Sclerosis (TS) is an autosomal dominantly inherited disorder characterized by the presence of hamartomas in multiple organ systems. The classic clinical triad is epilepsy, mental retardation and skin lesions named as adenoma sebaceum. The most common lesion in kidney is angiomyolipoma in TS. It is seen in 40 to 80 % of patients. These lesions are tend to grow and may led to severe haemorrhage.

In our study, 14 patients with tuberous sclerosis diagnosed by clinical findings and radiologic examinations (cranial CT and MR) were investigated for renal involvement of tuberous sclerosis. History, complaints, physical examinations, laboratory examinations and renal US and BT examinations of patients were evaluated retrospectively. Multiple renal angiomyolipomas were detected in eight of fourteen patients by US and CT. Two of these patients had findings of renal insufficiency. These two are older patients and their AMLs were larger. In tuberous sclerosis, angiomyolipomas are common renal lesions and are tend to increase with age. They may lead to renal insufficiency. But it is not yet known why and how AML grows. Further research is needed in this regard.

Tuberous sclerosis (TS) otozomal dominant geçişli, patolojik olarak multipl organ sistemlerinde hamartomlarla karakterize bir hastalıktır. Klasik klinik triadı; epilepsi, mental retardasyon ve adenoma sebaceum olarak adlandırılan deri lezyonlarıdır^{1,2}. Diğer genetik hastalıklarla karşılaştırıldığında TS daha sık görülür. Prevalansı yüzbünde 8-9'dur³. Tuberous sclerosis de birçok organda farklı tiplerde

rabdomyomlar bu lezyonlardan bazılarıdır^{4,6}. Böbreklerde en sık görülen lezyon olan AML'lar dejene olmaya, büyümeye eğilimlidirler ve ciddi hemorajiye yol açabilirler. Anormal yapıda yağ, damar ve kas dokusunun her üçünü de içeren AML lar ultrasonografi (US)'de genellikle hiperekoik olarak kolayca görülürler. Bunun nedeni belirgin şekilde yağ dokusu içermesidir⁷. Fakat hiperekoik görünümün yağ içeriğine bağlı olduğunu doğrulamak için Bilgisayarlı Tomografi (BT) yapılması gerekir. Aksi takdirde en ciddi komplikasyonlardan birisi olan renal hücreli karsinom gözden kaçabilir. TS'da anjiomyolipomlar genellikle bilateral ve birden çok sayıdadır. TS dışındaki anjiomyolipomlar unilaterale, soliter ve orta yaşlı kadınlarda sık görülür. TS'lu hastaların %60-80'inde renal anjiomyolipomlar saptanır⁸. Tüm AML'ların ise %20-50'si TS'la birlikte dir. Bu çalışmada 14 TS'lu olguda böbrek tutulumunun klinik ve radyolojik bulguları sunularak tartışılmıştır.

Geliş Tarihi: 06.01.2003

Kabul Tarihi: 30.01.2003

Uzm. Dr. Ganime SADIKOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Görükle – Bursa
Tel: (0224) 442 89 29
Faks: (0224) 234 11 72

hamartamatöz lezyonlar oluşur. Böbreklerde anjiomyolipomlar (AML), beyinde astrositomlar, kalpte

Gereç ve Yöntem

Klinik bulgular, kranial BT-MR tetkiki ile TS tanısı alan 14 hasta çalışmaya alındı. Altısı erkek, sekizi kadın olan 14 olgunun yaş ortalaması 31'idi³⁻⁵⁷. 14 olgunun 7'si aynı aileden diğerleri farklı ailelerden geliyordu. Bir olgu daha önce masif hematüri nedeni ile nefrektomi geçirmişti.

Olguların yakınmaları, fizik muayeneleri, laboratuvar bulguları, renal US ve BT bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Böbrekte lezyonların US görünümü aynı böbreğin renal sinüs ve perirenal yağ ekojenitesi ile karşılaştırılarak hiperekojen, hipoekojen veya kompleks (hipo ve hiperekojen lezyonların herikisini de içeren) lezyon olarak sınıflandı.

BT'de lezyonların görünümü US imajları ile karşılaştırıldı. Lezyonların böbreğe ve komşu organlara doğru olan yayılımı incelendi.

Bulgular

14 hastanın ikisinde TS'un klasik triadı olan epilepsi, mental retardasyon ve deri bulguları mevcuttu. 9 olguda mental retardasyon ile ilgili bulgu saptanmadı. 14 olgunun 8'inde (%57) US ve BT tetkikleri ile renal AML saptandı. Diğer 6 olguda ise böbreklerde anormal bulgu saptanmadı. Sekiz olgunun 3'ünde makroskobik, birisinde mikroskobik hematüri mevcuttu. Bu olgular böbrek tutulumu tesbit edilen 8 olgu içinde diğerlerine göre daha yaşlı olan grubu oluşturuyordu. Dört olguda hematüri saptanmadı. Hematürisi olan olguların ikisinde böbrek fonksiyonları belirgin şekilde bozulmuştu. Herikisinde yan ağrısından yakınıyorlardı. Hematürisi olan diğer 2 olgunun herhangi bir yakınması ve hematüri dışında laboratuvar tetkiklerinde anormal bulgu yoktu.

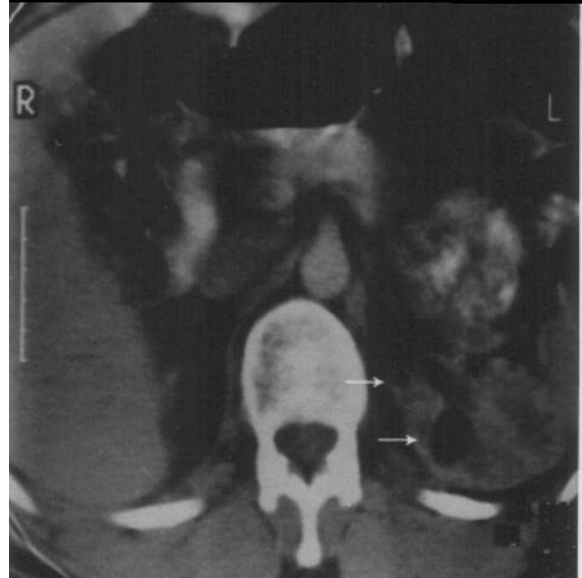
US incelemesinde 8 olgunun 7'sinde her iki böbrekte multipl AML saptandı. Bir olgu ise daha önce masif hematüri nedeniyle nefrektomi geçiren olgu idi. Yedi olgunun 5'inde böbreklerde multiple hiperekojen lezyonlar izlendi. (Resim 1) Konturları düzgün olan lezyonların en büyüğü 3,5×5 cm boyutunda idi. Böbrekler normal boyutta ve konturları genellikle düzgündü. Böbrek parenkimi ve lezyon ayrı ayrı görülüyordu. BT'de ağırlıklı olarak lezyonların yağ dansitesinde olduğu saptandı. (Resim 2). Yedi olgunu kalan 2'sinde böbreklerde hiperekojen lezyonlara ek olarak kompleks lezyonlar görüldü. Kompleks lezyonlarda yağ ve yağ dışı dokuların her ikisinde görülmesine bağlı hiper ve izo-hipoekoik alanlar US de izlendi. Bu olgularda lezyonların böbrek dışına doğru da büyümesine bağlı olarak böbrek konturları lobulasyon göstermekteydi. Dışarı doğru büyüyen

anjiomyolipomlar yer yer komşu yapıları infiltr etmişti (Resim 3). Lezyonların en büyüğü 5x6,5 cm idi. Böbrek parenkiminin belirgin şekilde azalmıştı. Olguların her ikisinde de hematüri ve yan ağrısı mevcuttu. Son olgu 3 yıl önce masif hematüri nedeniyle sağ nefrektomili idi. Tekrarlayan makroskobik hematüri ve yan ağrısı yakınması mevcuttu. US'de sol böbrek lojunda hiperekojen yapıda büyük bir kitle bulunmaktaydı. Böbrek ve lezyon birbirinden ayırt edilemedi. BT incelemesinde sol böbreğin AML tarafından tamamen invaze olduğu ve lezyonun ağırlıklı olarak yağ içerdiği saptandı. Normal böbrek parankimi izlenemedi (Resim 4).



Resim 1:

Multiple renal anjiomyolipom. Renal US de santralde büyük çevrede daha küçük birden çok sayıda hiperekojen oluşumlar izlenmektedir (oklar).



Resim 2:

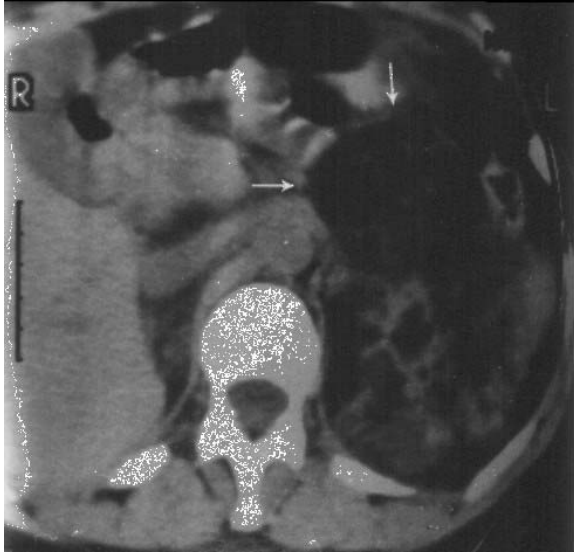
Abdominal BT de sol böbrekten geçen kesitte hipodens olarak izlenen iki anjiomyolipom izlenmektedir (oklar).

Tuberous Sclerosis'de Böbrek Tutulumu...



Resim 3:

Sağ böbrekte ekzoftik olarak büyümüş ve karaciğere invaze olan anjiomyolipom (oklar) kompleks ekojenitede izlenmektedir.



Resim 4:

Sol böbrekte tüm böbreği ve perirenal alanı infiltrate etmiş olan anjiomyolipom. Abdominal BT de normal böbrek parankimi seçilememektedir (oklar).

Tartışma

TS'un bilinen klasik triadı epilepsi, mental retardasyon ve deri bulguları olmasına rağmen 3'ü birlikte her zaman bulunmamaktadır. Bugün artık yarısından fazlasının normal zeka seviyesinde olduğu bilinmektedir⁶. Bizim olgularımızın da ancak 2'sinde (%14) klasik triad, 8'inde normal zeka düzeyi saptanması bu bilgiyi desteklemektedir. Ayrıca 14 olgunun 7 tanesinin aynı aileden geliyor olması TS'lu olguların takiplerinde çıkarılması gereken aile genogramlarının önemini de vurgulamaktadır.

TS'da çizgili kaslar dışında tüm organlarda hamartamatöz lezyonlar gelişir^{9,10}. Bu lezyonlar böbrekte AML'lar ve kistler şeklinde görülür. TS'lu hastaların %40-80 inde multiple AML saptanır. Bilateral,

multifokal ve genellikle küçüktürler. Genellikle hastaların çoğu asemptomatiktir. Ancak zamanla büyür ve ciddi hemorajiye yol açabilirler^{11,12}. TS'da görülen multipl anjiomyolipomlar TS dışında izlenen soliter lezyonlara göre büyümeye daha çok eğilimlidir. Yaş arttıkça lezyonlar boyut ve sayı olarak artar¹¹. Hastalıkta mortalite oldukça yüksek ve genellikle nörolojik komplikasyonlara bağlıdır. Hastalarda renal yetmezlik gelişmeden daha önce önce nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkar. Bu nedenle renal tutulumun geç dönem komplikasyonu olan böbrek yetmezliği göreceği olarak yaşlı hastalarda görülür¹³. Bizim de 42 ve 57 yaşında olan iki olgumuzda böbrek fonksiyonları belirgin şekilde bozulması ve iki olgunun çalışma grubunun yaşlı üyeleri olması bu tezi desteklemektedir. Hematüri saptanan diğer iki olguda laboratuvar bulgusu olmayan olgulardan daha yaşlı idi.

TS'da böbrekte 3 tip lezyon görülür. 1) Anjiomyolipom, 2) Kistik hastalık, 3) Renal hücreli karsinom. Bizim olgularımız arasında görmediğimiz kistik hastalık nadirdir. Renal hücreli karsinom ise özellikle AML'den gelişir, böbrek tutulumunun en ciddi bulgusudur¹⁰.

AML yağ içeriği nedeni ile US ve BT'de kolaylıkla ayırt edilir. Olguların radyolojik tanısında sorun yaşanmaz. Lezyonların genellikle büyük komponentinin yağ dokusu olması nedeniyle US'de hiperekojen, BT'de yağ dansitesinde yani hipodens görülürler⁹. Bazı lezyonlar ise lezyondaki baskın doku komponentinin kas ve damar dokusu olmasına bağlı olarak US ve BT de kompleks eko veya dansite yapısı gösterir. BT ile az miktarda da olsa yağ dokusu saptanarak tanıyı kesinleştirmek mümkün olur.

Multipl bilateral AML'lar böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilirler. Bazen büyüyerek komşu organları komprese edebilir, retroperitoneal invazyon gösterebilirler¹². Lezyonlar 3.5-4 cm'den büyük olduğunda masif hemoraji açısından risk vardır. Hemoraji böbrek parankimine retroperitoneal alana ve böbrek toplayıcı sistemine olabilir. Olgularımız arasında masif hematüri gözlenen 3 olguda da lezyonlar 4 cm'nin üzerinde idi. Bu durumda olan olgular nefrektomi veya selektif arteriyel embolizasyon ile tedavi edilir. Tuberous sclerozda herhangi bir dönemde saptanan anjiomyolipomlar çok uzun bir süre asemptomatik kalabilmektedirler^{12,14}. Daha sonra bu lezyonların nasıl ve neden büyüdüğü ve hemoraji, invazyon ve malign dejenerasyon gösterdiği hala bilinmemektedir. Bu konuda ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Kumar PJ, Clark ML, (eds). Clinical medicine, 4th edition. London: Saunders, 1998.
2. Gomez MR. The phakomatoses. In: Gomez MR, (ed). Tuberous sclerosis. New York: Raven Press, 1998;16-20.

3. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:146-155.
4. Kingsley DPE, Kendall BE, Fitz CR. Tuberous sclerosis: a clinicoradiological evaluation of 110 cases with particular reference to atypical presentation. *Neuroradiology* 1986;28:38-46.
5. O'Callaghan FJK, Renowden S, Needham C, et al. Cerebral pathology and cognitive function in individuals with normal intellect with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1999;41(suppl 82):22.
6. Finbar J K O'Callaghan Tuberous sclerosis. *BMJ* 1999; 318:1019-1020.
7. Munjal AK, Schultz S. Adult onset of renal angiomyolipoma in a patient with tuberous sclerosis. *Urol Radiol* 1992; 14:144-7.
8. Kalra OP, Verma PP, Kochhar S, Jha V, Sakhuja V. Bilateral renal angiomyolipomatosis in tuberous sclerosis presenting with chronic renal failure: Case report and review of the literature. *Nephron* 1994; 68:256-8.
9. Derici Ü, Karakan T, Arınsoy T, Orbay T, Bali M, Sindel S. Bilateral renal angiomyolipomatosis in tuberous sclerosis:a case report. *Gazi Medical Journal* 1998; 9:139-41.
10. Kennelly MJ, Grossman HB, Cho KJ: Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1994; 152:1988-91.
11. Lemaitre L, Robert Y, Dubrulle F, Claudon M, Duhamel A, Danjau P, Mazeman E. Renal angiomyolipoma: growth followed up with CT and/or US. *Radiology* 1995; 197:598-602.
12. Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous Sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology* 2002; 225: 451-6.
13. Steiner MS, Stanford MG, Fishman EK, Marshall FF. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1993; 150:1782-6.
14. Van Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, Lindhout D, Verhoef S. The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *J Urol* 1994; 152:35-8.