

Araştırma

BEŞ YILLIK PERKÜTAN BÖBREK BIOPSİLERİMİZİN KLİNİKOPATOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Alper BAYRAK¹, Toluy ÖZGÜMÜŞ¹, Müjdat KAHRAMAN¹, Funda TÜRKMEN¹, Emre ERİŞKON¹,
Gülistan GÜMRÜKCÜ², Can SEVİNÇ³, Ali ÖZDEMİR*

ÖZET

Amaç: Böbrek biyopsileri renal parankimal hastalıkların tanısının konmasında altın standart olarak kullanılan bir yöntemdir. Hastalığın prognozunun belirlenmesinde ve doğru tedavinin seçimi için gereklidir. Bu çalışmada böbrek biyopsisi sonuçlarımızın klinikopatolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2004-2009 yılları arasında 2. ve 5. dahiliye kliniklerinde yapılmış olan 140 adet nativ böbrek biyopsileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Biyopsiler USG eşliğinde otomatik biyopsi iğneleri kullanılarak yapılmıştır. Işık mikroskop inceleme için hematoksilen eozin (HE), periodic-acid-schiff (PAS), periodic-acid-silver-metanamin (PAS-M), Mason trikrom, kristal viole ve Kongo kırmızısı boyaları kullanılmış, immün floresan inceleme için IgA, IgG, IgM, C3 ve fibrinojen antikorları ile direk immün floresan yöntemle boyanmıştır.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 43.2±17.1 olup, 81'i (%58.7) erkek,57'si (%41.3) kadındı. Tanı konulan biyopsilerde glomerül sayıları 2 ile 37 arasında değişmekte olup ortalama glomerül sayısı 15.3±7.5 olarak bulundu. Yeterli materyal oranı %70 (98/140) olarak saptandı. 104(%75.4) biyopside immünfloresan çalışma yapıldı. Biyopsi endikasyonları arasında en sık olanı 85(%60.7) hastada nefrotik sendromdu. Biyopsi-

ler arasında en sık karşılaşılan tanı Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS)(n=29, %21) olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda biyopsi tanıları arasında en sık FSGS ikinci sıklıkta amiloidoz gelmekteydi. Yapılan çeşitli çalışmalarda en sık biyopsi tanısı olarak IgA nefropatisi olarak raporlanmasına rağmen bizim çalışmamızda %5.8 ile düşük bir oranda saptandı. Ayrıca FSGS tanısı alan biyopsiler incelendiğinde bir kısmının benign nefroskleroz olarak değerlendirilebileceği kanısına varılmış olup FSGS tanısı konulurken, sekonder FSGS 'lerin mutlaka titiz bir klinikopatolojik değerlendirme ile ayırt edilmesi tedavi ve prognoz açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Böbrek, biyopsi,perkütan, Benign Nefroskleroz, klinikopatolojik,fokal segmental glomeruloskleroz

CLINICOPATHOLOGICAL EVALUATION OF OUR RENAL BIOPSIES IN THE LAST FIVE YEARS

ABSTRACT

Purpose: Renal biopsy is the gold standard diagnostic choice for renal diseases. It is used for determining the prognosis, and choosing the right treatment modality for renal diseases. The purpose of this study was the clinicopathological

1 Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Dahiliye Kliniği.

2 Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği.

3 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı.

* Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği.

Yayın Gönderim ve Kabul Tarihi:12.05.2011-10.06.2011

evaluation of our renal biopsies in the last 5 years.

Material and Method: In our study, we evaluated 140 native percutaneous renal biopsies retrospectively, that were taken in the years 2004 – 2009, from patients interned in the 5th and 2nd Internal Medicine Clinics of our hospital. The biopsies were performed with full-automatic biopsy needles under ultrasonographic guidance. Hematoxylin-Eosin (HE), Periodic Acid-Schiff (PAS), Periodic Acid-Schiff Metanamine (PAS-M), Masson Trichrome, Crystal Violet and Kongo Red were applied for light microscopy; and IgG, IgM, IgA, C3, and Fibrinogen antibodies were applied with the direct immunofluorescent method for Immunofluorescent study.

Findings: The mean age was 43.2 ± 17.1 . 81 of 140 patients were male (58.7%), whereas 57 patients were female (41.3%). There were a minimum of 2 and maximum 37 glomerules (Mean glomerule Count: 15.3 ± 7.5) in the biopsy samples. Sufficient glomerule number was met in 70% cases (98/140). Most common indication for biopsy was nephrotic syndrome in 85 of 140 (60.7%) patients; whereas most common diagnosis was Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) (N=29, 21%).

Conclusion: In our study most common diagnosis was FSGS; and second most common was amyloidosis. Even though in many studies the most frequent renal-biopsy diagnosis is Berger's nephropathy; in our study it was as low as 5.8%. Furthermore; upon further examination of the biopsies diagnosed as FSGS; we have come to the conclusion that a considerable portion of them might in fact be benign nephrosclerosis, and when diagnosing biopsy samples as FSGS, considering secondary FSGS with a thorough clinicopathological evaluation would be beneficial for both treatment and prognosis.

Keywords: Renal, Biopsy, Percutaneous, Clinicopathological, Benign Nephrosclerosis, Focal Segmental Glomerulosclerosis

GİRİŞ

Böbrek biyopsileri renal parankimal hastalık tanısında kullanılan ve altın standart kabul edilen bir yöntemdir. Böbrek biopsisi tanının konulmasına ek olarak hastalığın prognozunu ve tedavisinin belirlenmesinde de yararlıdır. Ultrasonografi eşliğinde yapılan perkütan böbrek biyopsisi günümüzde yaygın kullanılmakla birlikte, işlemin kendisinin de %5-10 oranında önemli komplikasyonlara yol açarak, morbidite ve hatta mortalite nedeni olabileceği bilinmektedir. Bu çalışmada Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma hastanesi 2. ve 5. İç Hastalıkları kliniğinde son beş senede yapılmış böbrek biyopsilerinin klinikopatolojik yönden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2004-2009 tarihleri arasında 2. ve 5. İç Hastalıkları servisinde 138 hastaya 140 adet böbrek biyopsisi, ultrasonografi eşliğinde, 18G otomatik biyopsi iğneleri kullanılarak yapılmış, her hastadan iki örnek alınmış, örnekler serum fizyolojik içinde Patoloji bölümüne ulaştırılmıştır. İki hastaya rebiyopsi yapılmıştır.

Patologlar tarafından nativ inceleme için ışık mikroskopisi kullanılarak, immünfloresan mikroskopik inceleme için yaklaşık 0.5 cm uzunluğunda korteks ayrılmış, kalan dokular formol solüsyonunda fikse edilmiş, rutin takip yöntemleri ile parafin bloklar elde edilmiştir. Işık mikroskop inceleme için 3 mikron kalınlığında 12 lam kesit alınmış, 1,4,8,12 nolu kesitler HE (hemotoksilen eosin) ile boyandı. Bu kesitler incelendikten sonra lezyonlara göre lamalar seçilerek 2 lam PAS (periodic-acid-Schiff), 2 lam Masson trikrom, 2 lam PAS-M (periodic-acid-silver metanamin) ve 1 lam Kongo kırmızısı, 1 kristal viyole ile boyanmıştır. Kongo red ve krezil viyole ile pozitif boyanan preparatlar anti-AA ile boyanmış, negatif olanlar anti-kappa ve anti-lambda ile boyanmıştır. İmmünfloresan mikroskopik inceleme için dondurulan dokulardan aynı gün kesit alınmış ve anti IgG, IgA, IgM, C3 ve fibrinojen antikolları ile direkt immünfloresan yöntemle boyanmıştır. En az 10 glomerul el-

de edilmesi yeterli kabul edilmiştir. 2-10 glomerul elde edilmesi suboptimal değerlendirme olarak kabul edildi, 2 ve altı glomerul sayısı yetersiz materyal olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 43.2 ± 17.1 olup, 81'i (%58.7) erkek, 57'si (%41.3) kadındı. Hastaların 15'i (%10.9) Diyabetes mellitus (DM) tanılıydı. Tanı konulan biyopsilerde glomerul sayıları 2-37 (15.3 ± 7.5) arasında değişmekte olup, yeterli materyal oranı %70 (98/140), suboptimal değerlendirme %27.9 (39/140), yetersiz materyal oranı %1.4 (2/140) bulundu. 104 (%75.4) biyopside immüno Floresan çalısma yapıldı.

Biyopsi endikasyonları arasında en sık olanı 85 (%60.7) hastada nefrotik sendromdu. Bunu takiben 18 (%12.9) hastada proteinüri ve hematüri, 12 (%8.6) hastada vaskülit, 9 (%6.4) hastada lupus nefriti, ve 10 (%7.1) hastada mikst nefrotik sendrom, 7 (%5) hastada düzelmeyen subakut böbrek yetmezliği vardı.

Biyopsiler arasında en sık karşılaşılan tanı Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) (n=29, %21) olup, bunu amiloidoz (n=17, %12.3), minimal change (n=13, %9.4), kronik tubulointestisyel nefropati (n=9, %6.5), noduler ve diffüz glomeruloskleroz (n=9, %6.5), membranöz glomerulonefrit (n=9, %6.5), IgA nefropatisi (n=8, %5.8), benign nefroskleroz (BN) (n=8, %5.8), lupus nefriti (n=7, %5), myelom ile ilişkili böbrek hastalığı (n=4, %2.9) takip etmekteydi. Tablo-1'de böbrek biopsilerinin tanıları sıklık sırası ile izlenmektedir. BN tanısı konulan hastaların yaş ortalamaları 40.6 ± 7.8 bulundu. Amiloidoz tanılı 17 olgudan, 15'in de AA amiloidoz, 2'sinde AL amiloidoz saptandı. 15 AA amiloidoz tanılı olgunun 12'si FMF tanılı idi. AL amiloidoz saptan iki olgudan birinde birlikte Multiple myelom (MM) vardı. Myelomla ilişkili böbrek hastalığı saptanan 4 olgunun 3'ünde cast nefropatisi, 2'sinde hafif zincir hastalığı hastalığı saptandı. AL amiloidozu ile birlikte myelom saptan olgu da dahil edilirse serimizde 5 olguda (%3.6) böbrek hastalığı myelom

ile ilişkili bulundu. Bu seriye AL amiloidozu da dahil edilirse 6 (%4.3) olguda böbrek hastalığı plazma hücresi diskrazisi ile ilişkili bulundu. Biopsi yapılan 15 DM tanılı hastanın 9'unda diyabetik nefropati ile uyumlu olarak diffüz ve nodüler glomeruloskleroz, 1'inde lupus nefriti, 1'inde FSGS, 2'sinde myelom böbreği saptandı. IgA nefropatisi tanısı konulan 8 olgunun birinde kresentrik formda IgA nefropatisi saptandı. Lupus nefriti tanılı 7 olgunun yaş ortalaması 31.2 ± 11.4 (5 kadın, 2 erkek) olup, Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre, 3'ünde Class-II, 3'ünde Class-IV, birinde Class-V lezyonlar vardı. Kresentrik glomerulonefrit saptanan bir olguda Wegener granülomatosisi saptandı.

4 (%2.9) olguda böbrek biyopsi komplikasyonu gelişti. 2 olguda medikal tedavi ile kontrol altına alınan ve kan transfüzyonu gerektirmeyen renal subkapsüller, 1 olguda iliak kasta hematoma gelişti. Wegener granülomatosisi tanısı konulan bir olguda ciddi arteriyel kanama gelişti, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma transfüzyonu ile birlikte, renal arter sklerozan tedavisi yapılarak kanama kontrol altına alındı.

TARTIŞMA

Perkutan böbrek biopsisi böbrek hastalıklarının tanı, tedavinin planlanması ve prognoz tayininde kullanılan altın standart bir yöntemdir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak böbrek biopsi endikasyonlarının en sık nedeni, nefrotik sendromdu. Tanı konulan biyopsilerin glomerül sayıları 2-37 (15.3 ± 7.5) arasında değişmekte olup, yeterli materyal oranı %70 (98/140) olup, %27.9 (39/140) preparat değerlendirilmesi suboptimaldi. Yetersiz materyal oranı %1.4 bulundu. Yeterli materyal oranımız diğer çalışmalardan düşük bulunmasının nedeninin 18 gauge iğne kullanılması olduğunu düşündük. Bu sonuçlara göre biyopsi tekniğimizin değiştirilmesi gerekli olduğu görünmektedir.

Biopsi tanıları arasında %21 oranı ile FSGS en başta gelmekte olup, bunu amiloidoz izlemektedir. Serimizde IgA nefropatisi oranı %5.8 bulun-

Nativ Böbrek Biyopsilerinin Histopatolojik Tanısı	Olgu Sayısı	%
Fokal Segmental Glomeruloskleroz	29	21
Amiloidoz	17	12.3
Minimal Değişiklik Hastalığı	13	9.4
Tübulointerstisyel Nefrit	9	6.5
Nodüler Glomeruloskleroz	9	6.5
Membranöz Glomerulonefrit	9	6.5
Bening Nefroskleroz	8	5.8
IgA Nefriti	8	5.8
Lupus Nefriti	7	5
Kronik Renal Yetmezlik	5	3.6
Myelomla İlişkili Böbrek Hastalığı	4	2.9
Diffüz Endo/Eksokapsüler Glomerulonefrit	4	2.9
Membranoproliferatif Glomerulonefrit	3	2.2
Malign Hipertansif Nefropati	2	1.4
Fokal Segmental Glomerulonefrit	2	1.4
Alport	1	0.7
Kresentrik Glomerulonefrit	1	0.7
Diğer	7	5

muştur. Çeşitli çalışmalarda, IgA nefropatisi %23.9-11.9 oranları ile en sık saptanan böbrek patolojisi olup, FSGS sıklığı %4.7-8.1 oranlarında bildirilmiştir.^{1,2} Çalışmamızda tüm olgulara immünfloresan inceleme yapılmamış olup, %75.4'üne yapılmış olması, bazı IgA olgularının hatalı değerlendirilmiş olabileceğini düşündürmektedir. FSGS tanısı konulurken, sekonder FSGS 'lerin mutlaka titiz bir klinikopatolojik değerlendirme ile ayırt edilmesi tedavi ve prognoz açısından önemlidir. Özellikle sekonder FSGS nedenleri arasında beningn nefrosklerozun ayırt edilmesi önemlidir. Çalışmamızda BN oranını %5.8 olup, çeşitli çalışmalarda BN benzer oranlarda bildirilmiştir. Benign nefroskleroz kli-

nik bir tanı olmaktan çok patolojik bir tanıdır. Buna rağmen BN 'un ,primer FSGS 'den farklı klinik ve laboratuvar özellikleri vardır. Anamnezde uzun süreli hipertansiyon hikayesinin olması, hipertansiyonun proteinüri ve azotemiden önce gelişmiş olması, serum kreatinin değerinin çok yavaş yükselmesi, proteinürinin başlangıçta nefrotik düzeyde olmaması, idrar sedimentinin fakir olması birlikte hedef organ hasarı bulunması BN'ü düşündürür. BN 'da böbreğin, damar, glomerül,tübulus, ve interstisyum gibi 4 temel yapısında hasar vardır. Hasar böbrek biopsi örneğinde tipik olarak yama tarzındadır. Yama tarzında hasar özellikle jukstameduller bölgede görülür. BN'da başlıca vasküler lezyonlar

arteriollerde (özellikle preglomerüler arterioller, interlobuler ve arkuat arterler) olup, fibroblastik intimal kalınlaşma, medial hipertrofi ve arteriol duvarında hyalen madde birikimi şeklindedir. Daralan damar duvarı lümenine sekonder olarak glomerüllerde muhtemelen iskemiye bağlı fokal segmental skleroz, fokal global skleroz, glomerulomegali, periglomerüler fibrozis, Bowman aralığı ile glomerül yumağı arasında yapışıklıklar olur. İntratubuler hyalen silindir, tubuler dilatasyon, interstisyel fibrozis, lenfomonositer hücre infiltrasyonu iskemiye sekonder diğer değişikliklerdir. BN tedavisinde agresif hipertansiyon kontrolü yeterli olup, en büyük tehlike damar değişiklikleri ile birlikte bulunan fokal veya segmental glomerülosklerozun primer FSGS gibi yorumlanması, gereksiz steroid ve diğer immünsüpressif ilaçların başlanmasıdır.^{6,7}. Buna karşılık FSGS jukstameduller glomeruler tutulum ile başladığından, ayrıca uzun süren MDH (Minimal Değişiklik Hastalığı) 'nın da FSGS'ye yol açması nedeni ile tedaviye dirençli nefrotik sendrom olgularında rebiopsi indikasyonu vardır. Bizim serimizde de nefrotik sendrom tanısı ile renal biopsi yapılan ve minimal change olarak değerlendirilen tedaviye dirençli iki hastada rebiopsi sonucu FSGS idi.⁷

Bu araştırmada amiloidoz oranımız %12.3 bulundu. Amiloidoz oranımız ülkemizde yapılan çalışmalarda oranlarla benzerdir.² Amiloidoz saptanan 17 olgunun 15'inde AA amiloidoz, 2'inde AL amiloidoz saptandı. AA amiloidozun en başta gelen nedeni FMF'dir. AL amiloidoz saptan iki olgudan birinde birlikte klinikte myelom saptandı. Myelom ile ilişkili böbrek hastalığı 4 olguda (%2.9) saptandı. Myelomla ilişkili böbrek hastalığı saptanan 4 olgunun 3'ünde cast nefropatisi, 1'inde hafif zincir hastalığı hastalığı saptandı. AL amiloidozu ile birlikte myelom saptan olgu da dahil edilirse serimizde 5 olguda (%3.6) böbrek hastalığı myelom ile ilişkili bulundu. Bu seriye AL amiloidozuna bağlı primer amiloidoz tanılı olgu da dahil edilirse toplam 6 (%4.3) olguda böbrek hastalığı plazma hücresi diskrazisi ile ilişkili bulundu

On beş DM tanılı hastaya birlikte diyabetik nefropati (DN) dışında başka bir böbrek hastalığı olabileceği düşünülerek biopsi yapıldı; 9 olguda diyabet ile uyumlu diffüz ve nodulör glo-

meruloskleroz, 1 olguda FSGS, 1 olguda Lupus nefriti, 2 olguda myelom böbreği saptandı. Diyabet tanılı olgularda diyabetin süresinin kısa olması, diyabetik retinopatinin yokluğu, aşırı nefrotik düzeyde proteinüri varlığı, birlikte hematüri veya idrar sedimentinde eritrosit silindirlere görülmesi, sistemik bulguların varlığı gibi durumlarda DN dışında başka bir böbrek patolojisinin varlığından şüphelenildiği zaman böbrek biopsisi yapılmalıdır. Serimizde DM tanılı olguların %40'da DN dışında renal patoloji saptanmıştır. Serimizde lupus nefriti tanılı olgular %5 oranına olup, literatürde verilen oranlardan düşüktür. Yapılan çeşitli çalışmalarda lupus nefritinin en sık sekonder glomerul hastalığı olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç kliniğimizde lupus tanılı olgulara renal biopsi indikasyonunda seçici davranmış olabileceğimizi düşündürmektedir.

Günümüzde ultrasonografi eşliğinde yapılması komplikasyonları sınırlandırmış olmakla birlikte çeşitli serilerde %5-10 arası komplikasyon bildirilmektedir⁴. Çalışmamızda 4 olguda (%2.9) kanama komplikasyonu gelişmiş olup, en ciddi kanama komplikasyonu gelişen olgu WG tanılı idi. Bu olguda kanama renal arter embolizasyonu ile kontrol altına alınmıştır. WG düşünülen olgularda tanıyı doğrulamak için renal arter anevrizma görüntüleme yöntemlerine böbrek biyopsi kararından önce başvurulması, tutulum bölgelerine göre öncelikle kas veya sinir biyopsilerinin yapılması akılcı bir yaklaşımdır

Sonuç olarak böbrek biopsisi altın standart yöntem olmakla birlikte, hatalı değerlendirmelere yol açmamak için tanı mutlaka klinikopatolojik değerlendirme yapılarak konulmalıdır. Yetersiz materyal alma olasılığını azaltmak için 18 yeri-ne, 16 gauge iğne kullanılması uygundur.

KAYNAKLAR

1. Chan K W, Chan T M, Cheng IKP. Clinical and pathological characteristics of patients with glomerular diseases at a university teaching hospital: 5-year prospective review. Hong Kong Med J 1999;5:240-244.
2. Alışır E, Eder S, Kılıçaslan I, Eder T, Türkmen A, Özağarı A, Uysal V, Sever M Ş. Beşyüz on üç böbrek biyopsisinin klinikopatolojik açıdan değerlendirilmesi. İst Tıp Fak Derg 2005;68:43-45
3. Gesualda L, Di Palma A M, Morroone L F, Strippoli G F, Schena F P, On Behalf of The Italian Immunopathology Group, Italian Society of Nephrology. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. Kidney Int. 2004. 66:890-894

Beş Yıllık Perkutan Böbrek Biopsilerimizin Klinikopatolojik Açıdan Değerlendirilmesi

4 .Ataş B, Tuncer O, Arslan Ş, Turhan S, Çaksen H, Bayram İ. Altı yıllık perkutan böbrek biyopsi sonuçlarımızın analizi. *Tıp Araştırma Dergisi* 2005,3(3):19-22

5. Iseki K, Miyasato F, Uehara H, Tokuyama K, Toma S, Nishime K, Yoshi S, Shiohira Y, Oura T, Tozawa M, Fukiyama K, Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2004; 66:914-919.

6. Johnson R J, Bakris G L, Rodriguez-Iturbe B. Essential hyperten-

sion. In Feehally J, Floege J, Johnson R J. (eds) *Comprehensive Clinical Nephrology* 3.ed. Mosby Elsevier Philadelphia 2007;391-397.

7. Appel G.B. , Pollak M.R , D'Agati V. Focal Segmental Glomerulosclerosis: Genetic and spontaneous Causes. In Feehally J, Floege J, Johnson R J. (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology* 3.ed. Mosby Elsevier Philadelphia 2007;217-220.