

UZUN SÜRELİ HEMODİYALİZ UYGULANAN VE BÖBREK NAKLİ YAPILMIŞ HASTALARDA EDİNİLMİŞ BÖBREK KİSTİK HASTALIĞI ACQUIRED RENAL CYSTIC DISEASE IN LONG-TERM HEMODIALYSIS AND RENAL TRANSPLANT PATIENTS

Bülent YİĞİT, İbrahim BERBER, Emre ERİŞKON, İlhan İŞCEN, Gülüm ALTACA, M. İzzet TİTİZ
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Transplantasyon Ünitesi, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: The incidence of acquired renal cystic disease (ARCD) in end stage renal disease patients treated by long term hemodialysis is reported to be 30-95%. Patients with ARCD may present with hemorrhage of the cyst and retroperitoneal hematoma, and renal cell carcinoma develops in 1.5% of ARCD patients. Worldwide experience to date in combined pathology and radiology series of patients undergoing hemodialysis demonstrates that acquired cystic disease, 'tumor' (usually adenoma or oncocytoma) and renal carcinoma occur at respective rates of 47.1, 4.8 and 1.5 per cent. The aim of this study is to question the necessity of serial investigation of the native kidneys in hemodialysis and renal transplant patients (RTx).

Materials and Methods: Native kidneys of 19 patients on long term hemodialysis and 28 patients with RTx after long term hemodialysis were evaluated and followed serially by ultrasonography (US). In equivocal cases, computed tomography (CT) and/or magnetic resonans imaging (MRI) were added to evaluation.

Results: The mean age of the hemodialysis group was 34±12.8 (range: 17-60) years and the mean hemodialysis priod was 47.3±16.8 (range: 27-84) months. In this group, US revealed cysts in 62.5% of the patients of whom the cyst were bilateral in 70%. In one case (6.1%), a retroperitoneal hematoma was found. In 5 patients, CT and/or MRI were needed additionally.

Renal cell carcinoma was found in one patient (6.1%). The mean age of the RTx group was 33±10.7 (range: 14-55) years and the mean pretransplant hemodialysis period was 32±18.2 (range: 6-84) months. In this group, ARCD was diagnosed by US in 32% of the patients of whom the disease was bilateral in 80%. Additionally, CT and/or MRI were required in 4 patients of whom one (3.6%) was proved to be a renal carcinoma.

Conclusion: The incidence of ARCD is quite high in patients who received long term hemodialysis. Since patients with ARCD are usually young and asymptomatic, it might therefore be necessary to follow the disease by US for early detection of complications. CT and/or MRI are helpful diagnostic tools for detecting malignancy in suspected cases.

Key words: Renal transplantation, Hemodialysis, Acquired renal cystic disease

ÖZET

Edinilmiş böbrek kistik hastalığı (EBKH) son dönem böbrek yetmezlikli ve hereditör kistik hastalığı olmayan hastalarda 35-95% oranında görülür. EBKH'li hastalarda kist içine kanama, retroperitoneal hematoma ve %1.5 oranında böbrek hücreli kanser gelişebilir. Hemodiyalize tedavisi gören hastalarda yapılan radyolojik ve patolojik çalışmalarda EBKH, 'tümör' (genellikle adenoma veya onkositoma) ve böbrek hücreli kanser görülme oranları sırasıyla %47.1, %4.8 ve %1.5'dir. Bu çalışmamızda, hemodiyaliz hastalarında ve böbrek nakli yapılmış hastalarda native böbrekte gelişebilecek EBKH oranlarını, istenmeyen yan etkilerini ve düzenli takip gerekli olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Uzun süre hemodiyaliz tedavisi gören 19 hasta ve uzun süreli hemodiyaliz sonrası böbrek nakli yapılmış 28 hasta çalışmaya alındı ve ultrasonografi (US) ile takip edildi. Şüpheli (malinite, kanama) olgularda bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans (MR) ile inceleme yapıldı.

Hemodiyaliz grubunda ortalama yaş 34±12.8 (aralık: 17-60) yıl ve ortalama hemodiyaliz süresi 47.3±16.8 (aralık: 27-84) aydı. Bu grupta US ile %62.5 oranında (%70 iki taraflı) kist saptandı. Bir hastada (%6.1), retroperitoneal hematoma saptandı. Beş hastada ilave olarak BT ve/veya MR gerekli oldu. Böbrek hücreli kanser bir (%6.1) hastada saptandı. Böbrek nakli yapılmış hasta grubunda ortalama yaş 33±10.7 (aralık: 14-55 yıl) ve ortalama nakil öncesi hemodiyaliz süresi 32±18.2 (aralık: 6-84) aydı. Bu grupta EBKH, US ile %32 oranında (%80 iki taraflı) saptandı. BT ve/veya MR dört hastada gerekli oldu ve bunların birinde (%3.6) böbrek hücreli kanser saptandı.

Uzun süreli hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda EBKH görülme sıklığı oldukça yüksektir ve aynı zamanda bu hastalar genel olarak genç ve asemptomatiktir. Bu nedenle istenmeyen yan etkilerin erken tanısı için hastaların US ile takibi gereklidir. CT ve/veya MRI malinite şüphesi olan hastalarda tanıya yardımcı yöntemlerdir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, Hemodiyaliz, Edinilmiş böbrek kistik hastalığı

GİRİŞ

Edinilmiş böbrek kistik hastalığı (EBKH) son dönem böbrek hastalıklı ve herediter kistik hastalığı olmayan hastalarda, böbreklerde içi sıvıyla dolu birden çok böbrek kistleriyle karakterize bir hastalıktır. Bunlar henüz hemodiyaliz programına başlamamış üremik hastalarda gelişebileceği gibi, böbrek nakli yapılmış hastaların hem native hem de allograftlarında görülebilir. İlk olarak Dunnill ve ark. tarafından 1977 yılında tanımlanmıştır¹. Görülme sıklığı %30-95 arasındadır². Görülme sıklığındaki geniş aralık, tanı yöntemi (radyolojik ve patolojik) ve diyalize giriş süresi ile ilişkilidir^{2,3}. EBKH'li hastaların %1.5'inde böbrek hücreli kanser tanımlanmıştır². Uzun süreli diyaliz hastalarında EBKH'nin ve böbrek hücreli kanser gelişiminin etiyolojisi henüz belirlenememiştir². Bu çalışmanın amacı, tümör ve hemoraji gibi potansiyel istenmeyen yan etkileri nedeniyle hemodiyaliz programındaki ve böbrek nakli yapılmış hastalarda, EBKH ve böbrek hücreli kanser oranları ile bunların hemodiyaliz süresi, immunsupresyon, yaş ve cins ilişkilerini araştırmaktır.

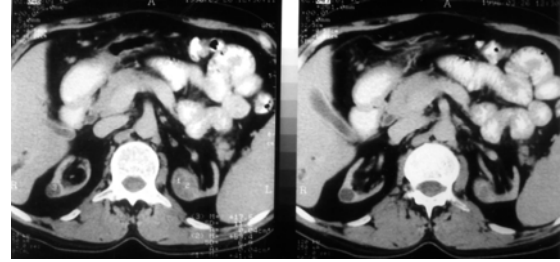
GEREÇ ve YÖNTEM

1999-2002 yılları arasında merkezimizde uzun süredir hemodiyalize girmekte olan 19 hastanın ve uzun süreli hemodiyaliz sonrası böbrek nakli yapılmış 28 hastanın native böbrekleri ultrasonografi (US) ile değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıç US raporları kaydedildi. Malinite açısından şüpheli veya retroperitoneal hematoma düşünülen olgularda bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya magnetik rezonans (MR) yapıldı. İstatistiksel analiz, Student-t ve Friedman testleri ile gerçekleştirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hemodiyaliz grubundaki hastaların ortalama yaşı 34 ± 12.8 (aralık: 17-60) yıl ve ortalama hemodiyaliz süresi 47.3 ± 16.8 (aralık: 27-84) aydı. Bu grupta ilk yapılan US ile hastaların %36.8'inde (7 hasta) (%42.5 erkek, %57 kadın) böbreklerde kistler gözlemlendi ve bunların %66'sı iki taraflı idi. Hastalara en son yapılan US'nin %62.5'inde (11 hasta) (%45.4 erkek, %54.5 kadın) kistler gözlemlendi ($p = 0.046$). Bunların %70'i iki taraflıydı. 1 hastada (%6.1) retroperitoneal hematoma gözlemlendi. 5 hastada BT gerekti. Bunların birinde (%6.1) metastatik

böbrek tümörü vardı ve hasta hemodiyaliz sırasında öldü. Uzun süreli hemodiyaliz sonrası böbrek nakli yapılan grubun ortalama yaşı 33 ± 10.7 (aralık: 14-55) yıl ve ortalama nakil öncesi hemodiyaliz süresi 32 ± 18.2 (aralık: 6-84) aydı. Bu grupta nakil öncesi ilk yapılan US ile hastaların %25'inde (7 hasta) (%57 erkek, %43 kadın) native böbreklerde kist saptanırken, çalışmanın sonunda ise %32'inde (9 hasta) (%55.5 erkek, %44.4 kadın) EBKH gözlemlendi ($p = 0.317$). Sırasıyla bunların %60 ve %80'i iki taraflıydı. Dört hastada BT veya MR gerekli oldu. Bir hastada böbrek hücreli kanser saptandı (Resim 1). Bu hastaya radikal nefrektomi yapıldı (T1NoMo). Hastaların takip süresi nakil yapılan grupta 64.9 ± 18 ay hemodiyalize giren grupta 47.2 ± 16.7 aydı.



Resim 1. Uzun süreli hemodiyaliz ve böbrek nakli yapılmış hastalarda edinilmiş böbrek kist hastalığı

TARTIŞMA

Dunnill ve arkadaşları yaptıkları çalışmada uzun süreli hemodiyaliz tedavisi görmüş 30 hastanın otopsisinde sonucunda 14'ünde iki taraflı böbrek kisti ve bunların 6'sında böbrek hücreli kanser saptadılar¹. Edinilmiş böbrek kistleri, herediter kistik hastalığı olmayan ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda iki taraflı multipl gelişen kistlerle karakterizedir. Son dönem böbrek yetmezliği olanlarda EBKH insidansı, %30-95 arasında değişmektedir^{2,3}. Bu orandaki geniş farklılığın tanı yöntemleri (radyolojik-patolojik) ve hemodiyaliz süresi arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir³. Her iki hasta grubumuzda diyaliz süreleri açısından anlamlı fark vardır ($p \leq 0.003$). Olası etiyolojik faktörler arasında, üremiyle ilişkili toksinler, böbrek tübüler obstrüksiyon, iskemik ve bazal membrandaki değişimler gelmektedir^{3,4}. Son dönem böbrek hastalığı olanlarda neoplazi insidansı aynı yaştaki normal popülasyonla kıyaslandığında oldukça yüksektir⁴. Ishikawa'nın 1989 yılında 2030 diyaliz ünitesinde, böbrek hücreli kanser pre-

valansını belirlemek amacıyla yaptığı araştırmada; hemodiyaliz tedavisindeki her 100.000 hastanın 125'inde böbrek hücreli kanser görüldüğü bildirilmiştir⁴. Bu oran genel popülasyonda ise 100.000'de 3 olarak saptamıştır⁴. Bretan ve arkadaşlarına göre, edinilmiş böbrek kistli son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların %20'sinde böbrek tümörü ve %1'de metastatik hastalığı beklenmektedir ve bu hastalar premalin böbrekli olarak düşünülmeli ve takip edilmelidirler⁵. Yapılan bir çalışmada, beş yıldan fazla hemodiyalize girmiş hastalarda böbrek nakli sonrası edinilmiş böbrek kistlerinin gerilediğini, bir hastada ise nakledilen böbrek arteri trombozu nedeniyle yapılan transplant nefrektomi sonrası hastanın yeniden hemodiyalize dönmesiyle birlikte edinilmiş kistlerin yeniden oluştuğu BT ile gözlenmiştir². Böylece hemodiyalizle atılamayan ama normal yada nakledilen böbrek ile temizlenebilen dolaşımdaki sitojenik nefrotoksin gibi bir faktörün kist oluşumundan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür³⁻⁶. Williams ve arkadaşları da edinilmiş böbrek kistik hastalığı olanlarda, nakil sonrasında böbrek hücreli kanser riskinin devam ettiğini ve ayrıca nakledilen böbrekte oluşan edinilmiş kistlerin de böbrek kanseri için bir risk faktörü olduğunu düşünmektedirler⁶. Heinz-Peer ve arkadaşlarının 385 böbrek nakli yapılmış hastanın native böbreklerini US ile inceledikleri çalışmalarında, edinilmiş kistlerin malin potansiyellerinin böbrek nakli sonrasında sürdüğünü göstermişlerdir⁷. Diyaliz hastalarının hepsinde EBKH için tarama yapılıp yapılmaması gereği, yaşam süresine olan katkısının derecesi ve maliyeti nedeniyle tartışmalıdır^{8,9}. Tersawa ve arkadaşlarına göre hemodiyaliz hastalarında böbrek hücreli karsinoma tanısında US en doğru yöntemdir¹⁰. Uzun süre hemodiyaliz tedavisi gören 19 hastamızın yaklaşık %63'ünde kistler ultrasonografi ile gözlemlendi ve edinilmiş kistlerin oranı diyaliz süresinin uzamasıyla birlikte anlamlı olarak artmaktadır. Şüpheli kist olarak değerlendirilen ve BT yapılan 5 hastamızın birinde böbrek tümörü saptandı (%6). Bu gruptaki bir hastada da retroperitoneal hematoma gelişti. Nakil yapılan grupta ise ultrasonografi ile native böbreklerde hastaların %32'sinde EBKH saptandı. Bu hastalarında birinde böbrek naklinden 2 yıl sonra native böbrekte böbrek hücreli kanser gelişti ve radikal nefrektomi yapıldı. Hasta ameliyat sonrası 6. yılda normal greft fonksiyonlarıyla birlikte halen takiptedir. Şüpheli kisti olan diğer 3 hastada ise BT ile

böbrek tümörü saptanmadı. Nakil yapılan gruptaki hastalarımızın takip süresi diyalize girmeye devam eden hastalarımıza göre oldukça uzundur (64.9±18 ile 47.2±16.7 ay).

Lien ve arkadaşlarının 33 nakil yapılmış ve 32 diyaliz hastasında yaptıkları çalışmada, nakil yapılan grupta, EBKH prevalansını daha düşük bildirmektedir (%39 ile %56)¹¹. Bu çalışmada nakil yapılmış hasta grubunda, siklosporin A (CsA) kullananlarda EBKH oranı çok daha yüksekti (%57 CsA kullananlar, %8 kullanmayanlar) ve yazarlar nakil yapılmış hastalarda CsA tedavisinin EBKH prevalansını artırdığını ileri sürmektedir¹¹. Kendi çalışmamızda ise bütün hasta grubumuz CsA tedavisi verilmekteydi. Bu nedenle yeni immünsüpresiflerin ülkemizde de kullanılmaya başladığı günümüzde bunların EBKH oluşumundaki etkileri için daha geniş sayıda araştırmalara gerek vardır.

SONUÇ

Çoğunlukla nefroloji ve diyaliz hekimleri tarafından takip edilen son dönem böbrek yetersizliği ve nakil yapılmış hasta grubunda, EBKH oranlarının ve istenmeyen yan etkilerin yüksek oranda görülmesi, ürolojinin bu hastaların takibindeki rolünü ortaya koymaktadır. Böbrek tümörü gelişimi olasılığının yüksek olması nedeniyle uzun süre diyaliz tedavisi görenlerde yada nakil yapılan hastalarda native böbreklerin en azından senelik ultrasonografiyle izlenmesi ve şüpheli olgularda BT yapılması, genç yaşta bu hasta grubunda oluşabilecek potansiyel istenmeyen yan etkilerin erken evrede tanısı ve tedavisi açısından önerilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- **Dunnill MS, Millard PR, Oliver D:** Acquired cystic disease of the kidneys: A hazard of long-term intermittent maintenance hemodialysis. *J Clin Path.* 30: 868, 1977.
- 2- **Basile JJ, McCullough DL, Harrison LH and Dyer RB:** End stage renal disease associated with acquired cystic disease and neoplasia. *J. Urol.* 140: 938-943, 1988.
- 3- **Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, Siroky MB:** Acquire renal cystic disease: Implications for the urologist. *Br J Urol.* 67: 342-348, 1991.
- 4- **Ishikawa I:** Renal cell carcinoma in chronic hemodialysis patients- a 1990 questionnaire study in Japan. *Kidney Int Suppl.* 41: 167-169, 1993.
- 5- **Bretan PN Jr, Busch MP, Hricak H, Williams RD:** Chronic renal failure: A significant risk factor in the development of acquired renal cyst and renal cell carcinoma. Case reports and review of the literature. *Cancer* 57: 1871-1879, 1986.

EDİNİLMİŞ BÖBREK KİSTİK HASTALIK
(*Acquired Renal Cystic Disease*)

- 6- **Williams JC, Merguerian A, Schned AR and Morrison PM:** Acquired renal cystic disease and renal cell carcinoma in an allograft kidney. J. Urol. 153: 395-6, 1995.
- 7- **Heinz-Peer G, Schoder M, Rand T, et al:** Prevalence of acquired cystic kidney disease and tumors in native kidneys of renal transplant recipients: A prospective US study. Radiology 195: 667-671, 1995.
- 8- **Levine E:** Acquired cystic kidney disease. Radiol Clin North Am. 34: 947-964, 1996.
- 9- **Sarasin FP, Wong JP, Levey AS, Meyer KB:** Screening for acquired cystic kidney disease: A decision analytic perspective. Kidney Int. 48: 207-219, 1995.
- 10- **Terasawa Y, Suzuki Y, Morita M:** Ultrasonic diagnosis of renal cell carcinoma in hemodialysis patients. J. Urol. 152: 846-851, 1994.
- 11- **Lien YH, Hunt KR, Siskind MS, Zukoski C:** Association of cyclosporin A with acquired cystic kidney disease of the native kidneys in renal transplant recipients. Kidney Int. 44: 613-616, 1993.

YORUM:

Edinsel kistik böbrek hastalığı ilk kez 1977 yılında Dunnill ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu hastalık, kronik hemodiyaliz programında olan ya da üremisi olup henüz hemodiyalize girmemiş olan hastalarda görülebileceği gibi, böbrek nakli yapılan hastaların nativ böbreklerinde ve yıllar sonra kronik rejeksiyon gelişen nakil yapılmış hastaların allograftlarında da görülebilmektedir. Konuyla ilgili yapılan birçok çalışmanın sonucuna bakarak kronik hemodiyaliz hastaların %30-50'sinde edinsel kistik böbrek hastalığının geliştiğini söylemek mümkündür. Ancak burada önemli olan nokta bu hastaların yaklaşık %20-25'inde böbrek tümörü görülme riskinin de olmasıdır. Kronik hemodiyaliz hastaları nefrolojinin kontrolünde olup bizim konumuzun dışındadır. Ancak nakil yaptığımız hastalarda her ne kadar Ishikawa ve arkadaşlarının yaptığı gibi bazı çalışmalar nakil sonrası bu edinsel kistlerin büyük çoğunluğunun kaybolduğunu ve nativ böbreklerin ufaldığını söylese de onların çalışmalarında da allograftı normal olarak çalışan bazı hastalarda bu kistlere rastlanıldığı belirtilmektedir. Yine Levine LA ve ark., Almirall J ve ark. ile Garcia de la Oliva ve ark.'nın sırasıyla 1994, 1990 ve 1990'da yayınladıkları makalelerinde nakil yapılan hastaların nativ böbreklerinde böbrek hücreli kanser tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca Williams JC'nin 1995 yılındaki makalesinde de belirttiği gibi kronik rejeksiyon gelişen allograftlarda da edinsel kistik böbrek hastalığı ve böbrek hücreli kansere rastlanmaktadır.

Ben, bazen gözden kaçabilecek bu konuyu irdeleyip, nakil yapan üroloji ekiplerinin gündemine getirdikleri için yazarları kutluyor ve nakil yaptığımız hastaların sadece allograftlarını değil native böbreklerini de belirli aralıklarla kontrol etmemiz gerektiğini hatırlatmak istiyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Taner KOÇAK
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL