



Incidentally detected renal adenomatosis in a patient with urolithiasis: a case report

Ürolitiazis olgusunda tesadüfen saptanan renal adenomatozis: Olgu sunumu

Bilge Can¹, Hatice Ölger Uzuner¹, Mehmet Selim Nural², Recep Büyükalpelli³

ABSTRACT

A renal epithelial tumor with a papillary or tubulopapillary pattern and a low nuclear grade is defined as a renal adenoma if its size is 5 mm or less. Two important issues related to the renal adenoma are the lack of exact criteria for the histopathological differentiation from a papillary renal cell carcinoma and the lack of consensus as to whether it is a precancerous lesion. Renal adenomatosis is very rare entity characterized by multiple and usually bilateral adenomas. Innumerable adenomas, adenomatous transformations within a single tubule and adenomas measuring 7 mm or less, were detected in a 47-year-old man who underwent simple nephrectomy due to nonfunctional hydronephrosis secondary to urolithiasis. In this paper, our diagnostic approach to this fairly rare entity is discussed along with a brief literature review.

Key words: AMACR; papillary renal cell carcinoma; renal adenomatosis; renal papillary adenoma.

ÖZET

Renal tübül epitelinde gelişen ve papiller veya tübülopapiller pattern oluşturan düşük nükleer gradeli tümörler, çapı 5 mm'den küçük ise renal adenom olarak tanımlanmaktadır. Renal adenomlarla ilgili iki önemli sorun, papiller renal hücreli karsinom ile ayırımında net histopatolojik kriterlerin olmaması ve prekanseröz bir lezyon kabul edilmeleri konusunda görüş birliğinin bulunmamasıdır. Renal adenomatozis ise çok odaklı ve genellikle iki taraflı adenomlar ile karakterize nadir görülen bir patolojidir. Ürolitiazise bağlı hidronefroz gelişen ve basit nefrektomi uygulanan 47 yaşındaki erkek hastada, tek tübül yapısını ilgilendiren adenomatoz değişimden en büyüğü 7 mm çapa ulaşan sayılamayacak kadar çok sayıda renal adenom tespit edilmiştir. Oldukça nadir olan bu antiteye tanısal yaklaşımımız mevcut literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: AMACR; papiller renal hücreli karsinom; renal papiller adenom; renal adenomatozis.

¹Department of Pathology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

²Department of Radiology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

³Department of Urology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

Submitted:
24.05.2011

Accepted:
16.07.2011

Correspondence:
Bilge Can
Department of Pathology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, 55139 Samsun, Turkey
Phone: 0536 484 91 67
E-mail: canbilge@yahoo.com

©Copyright 2013 by Turkish Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

Giriş

Renal tübül epiteli kökenli benign tümörler, renal adenom olarak isimlendirilir. Histomorfolojik özelliklerine göre papiller veya tübülopapiller adenom, onkositom ve metanefrik adenom şeklinde sınıflandırılırlar.^[1-3] Yazımızda, renal adenom ifadesi papiller/tübülopapiller adenom için kullanılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü, en son yayınladığı 2004 sınıflamasında renal adenomu, düşük nükleer gradeli, tübülopapiller yapılar yapan, 5 mm'den küçük epitelyal tümör olarak tanımlamıştır.^[1]

Bu tanımdan da anlaşılacağı gibi düşük nükleer gradeli papiller renal hücreli karsinom (RHK) ile adenom ayırımındaki tek kriter çaptır.

Yazımızda kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz öyküsü olmayan, ürolitiazis nedeniyle basit nefrektomi yapılan olguda tesadüfen tespit edilmiş renal adenomatozis sunuldu. Nadir bir durum olan bu olguyu sunarken aklımıza gelen iki soruyu tartışmayı planladık: (1) Çap kriterine göre >5 mm lezyonlar nasıl rapor edilmelidir ve (2) Mikro ve/veya makro adenom odakları papiller RHK için prekanseröz lezyonlar mıdır?

Olgu sunumu

Kırk yedi yaşında erkek hasta iki gün önce ani başlayan sol yan ağrısı ve idrar azlığı yakınmaları ile başvurdu. Öyküsünde 10 yıl önce taş düşürdüğü öğrenildi. Fizik incelemede vital bulguları normal değerlerdeydi, sol kostovertebral açıda duyarlılık tespit edildi İdrar mikroskobunda 1-2 lökosit ve 4-5 eritrosit görüldü. Tam kan sayımında hemoglobin 10 g/dL ve lökosit sayısı 10.500/mm³ tespit edildi. Serum kreatinin seviyesi 7.79 mg/dL idi. Üriner sistemin ultrasonografik incelemesinde sağ böbrekte grade-IV hidronefroz ve üreteropelvik birleşim yerinde yaklaşık 3 cm çapta taş, sol böbrekte ise grade-I hidronefroz ile üst ve orta kalikslerde çapları 6 ile 10 mm arasında değişen üç adet taş görüldü. Bunu takiben çekilen çok kesitli kontrastsız üst ve alt abdomen bilgisayarlı tomografide ultrasonografik bulgulara ek olarak sol üreter orta kesimde 9 mm çapında taş tespit edildi. Kontrastsız inceleme nedeniyle böbrek parankimi optimal değerlendirilemeyip her iki böbrekte de belirgin bir lezyon ayırt edilemedi. Sol tarafa DJ üreter katateri konuldu. Serum kreatinin seviyesi 1.1 mg/dL değerine düşmesi sonrası üreteroskopik yöntemle sol üreter orta kesimdeki taşa litotripsi uygulandı. Bu dönemde hastaya sintigrafi yapıldı ve sağ böbreğin nonfonksiyone olduğu tespit edildi. Bunun üzerine hastaya sağ basit nefrektomi uygulandı. Sol böbrek üst ve orta kaliksteeki taşlar için ekstrakorporeal şok dalgası ile litotiripsi planlandı.

Öz geçmişinde, taş düşürme öyküsü yanı sıra 1 paket-gün/30 yıl sigara kullandığı öğrenildi. Soy geçmişinde bir özellik saptanmadı.

Makroskopik incelemede; Üzerinde 0.3-1 cm çapında ve 6 cm uzunluğunda üreter segmenti bulunan 14x8x3.5 cm boyutundaki sağ basit nefrektomi örneği açıldığında hem üreter hem de pelvikaliksiyel yapılar içinde en büyüğü 1,5 cm çapında taşlar görüldü. Pelvikaliksiyel yapıların parankim aleyhine genişlediği ve parankimin yer yer 2 mm'ye kadar incelendiği saptandı. Parankimde en büyüğü 7 mm çapında, sarı-krem renkli çok sayıda solid nodül dikkati çekti (Resim 1).

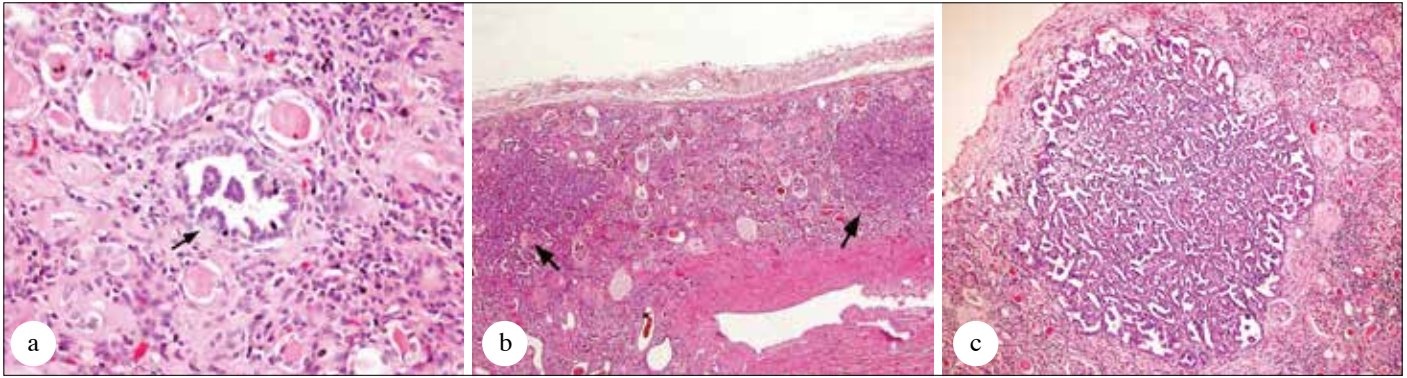
Histopatolojik incelemede; Tübüler atrofi, glomerüloskleroz, interstisyel fibrozis ve enflamasyonla karakterize son-dönem böbrek hasarı bulguları yanı sıra, makroskopik incelemede tespit ettiğimizden çok daha fazla sayıda adenom saptandı. Adenomlar papiller veya tübülopapiller pattern yapan, kısmen dar eozinofilik sitoplazmalı, çentik içeren oval nükleuslu hücrelerden oluşmaktaydı (Resim 2). Odakların bir kısmı ise tek bir tübülü ilgilendiren adenomatöz değişim niteliğindeydi (Resim 2). İmmünohistokimyasal çalışmada, adenom odaklarında *alpha-methyacyl-coenzyme A racemase* (AMACR) (Clone 13H4, ThermoScientific, CA, USA) ve sitokeratin 7 (Clone OV-TL12/30, Neomarkers, CA, USA) "pozitif" boyandı (Resim 3). En büyük çaplı adenomda Ki 67 (Clone SP6, Spring, CA, US) proliferasyon indeksi düşük bulundu.



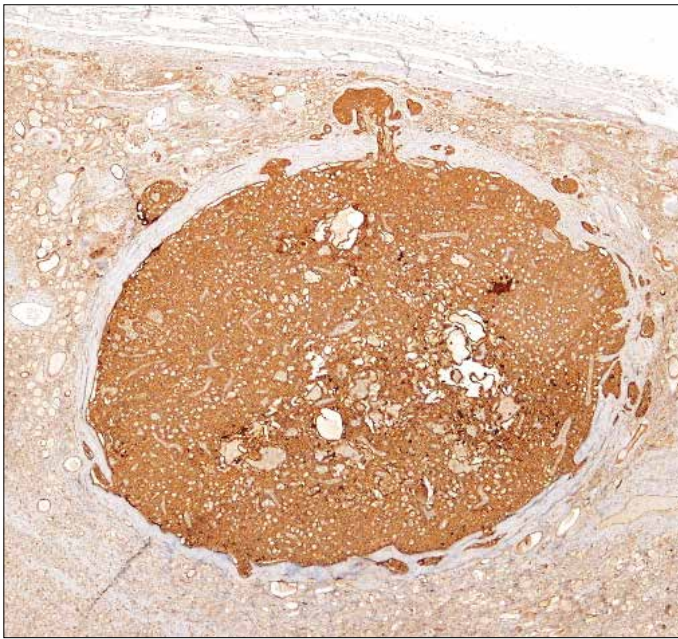
Resim 1. (a) Hidronefrotik böbrekte parankim belirgin olarak incelmış. (b) Parankim içinde makroskopik olarak tespit edilebilen solid nodüller (oklar)

Tartışma

Çap kriteri üzerine yoğunlaşan renal adenom tanımı, yıllar içinde sıkça değiştirilmiştir. Düşük metastaz riski nedeniyle uzun yıllar 3 cm'den küçük tümörlerin adenom kabul edilebileceği belirtilmişken, seksenli yılların ikinci yarısından sonra 1 cm'den küçük ve nükleer grade I tümörler adenom olarak tanımlanmış-



Şekil 2. (a) Tek tübülde adenomatöz değişim (hiperplazik lezyon da kabul edilebilir) (ok) (x400). (b) Tübüler ve papiller yapılardan oluşan iki ayrı mikroadenom (oklar) (x40). (c) Renal papiller adenom (x100). (Hematoksilen-Eozin boyama)



Şekil 3. Kendi kapsülü dışına infiltrasyon yapan AMACR (+) adenom (x40) (İmmünhistokimyasal boyama)

tır.^[2-5] 1998’de çap kriteri 5 mm’ye indirilmiştir.^[2] Çapı 5-20 mm arasında olan lezyonların “düşük malignite potansiyeline sahip papiller epitelyal tümör” şeklinde raporlanmasını öneren yaklaşım da mevcuttur.^[1] Her tümörün nihai boyutuna gelmeden önce daha düşük evrede olması kaçınılmazdır. Dolayısıyla olgumuzda olduğu gibi çapı 5 mm’yi aşmış adenom erken yakalanmış papiller renal hücreli mikrokarsinom mudur yoksa onkositomlar gibi renal adenomlar da daha büyük boyutlarda olabilir mi? Literatür incelendiğinde her ikisi de olası görünmektedir.

Genellikle başka nedenlerle yapılan nefrektomi materyallerinde tespit edilen renal adenomlar için demografik verilerin otopsi serilerine dayandırılması daha uygun gözükmemektedir. Ayrıca adenom tanımının yıllar içinde değiştiği göz önüne alınırsa eski

yıllara ait verilerin kullanımı da yanıltıcı olabilir. Subkortikal yerleşimli soliter renal adenom, böbreğin en sık epitelyal tümörü kabul edilir. Ancak insidans serilerde değişkendir (%0,26-%22,4).^[3,6] Her yaş grubunda gözlenebilse de 40 yaşından genç hastaların %10’nunda, 70 yaşından büyük hastaların %40’ında saptanabileceği belirtilerek yaşla görülme sıklığı artmaktadır.^[1] Oldukça nadir bir durum olan, çok sayıda (≥ 5) adenom varlığı ise “renal adenomatozis” adını alır.^[6] Bu terimi ilk olarak 1979’da Syrjanen kullanmıştır.^[7] Diyaliz ilişkili akkiz renal kistik hastalık (ARKH) ya da kronik renal hasarlanma ile birlikteliği bildirilmiş çok az sayıda olgu mevcuttur (Tablo 1).^[8-10] Olgumuzda da ürolitiyazise bağlı belirgin hidronefroz ve kronik hasar zemininde adenomatozis gelişmişti. Ancak diğer böbreğin fonksiyonunu koruması nedeniyle kronik böbrek yetmezliği gelişmemiş ve diyaliz tedavisi gerekmemiştir.

Histomorfolojik olarak adenom değişik miktarlarda tübüller ve papiller yapılardan oluşur. Bunları döşeyen epitel küboidal olup, dar sitoplazmalıdır. Nükleus yuvarlak oval olup çentik varlığı dikkati çeker. Nükleolus içermesi beklenmez. Bu histomorfolojik bulgular özellikle tip 1 papiller RHK ile son derece benzerdir. Olgumuzda izlediğimiz makro ve mikro odakların tümü aynı morfolojiye sahipti. Bu odaklardan en büyüğü 7 mm çaplıydı ve nükleer atipi izlenmedi. Arada mitoz varlığı dikkat çekmesine rağmen Ki67 proliferasyon indeksi çok düşüktü. Literatürde çap dışında netleşmiş histopatolojik kriterler olmaması nedeniyle patolojik tanının renal adenomatozis mi yoksa renal adenomatozis zemininde papiller renal hücreli mikrokarsinom mu olması gerektiği konusunda zorluk yaşandı.

İmmünhistokimyasal çalışma ayırıcı tanıda yardımcı olabilir mi diye bakıldığında, papiller RHK ve renal adenomların ortak boyanma özelliğine sahip olduğu görülür. AMACR, normal tüp epitel hücrelerinin mitokondrisinde bulunan bir enzimdir. İmmünhistokimyasal olarak AMACR pozitifliğinin papiller RHK’lar için oldukça sensitif ve spesifik olduğu belirtilmektedir.^[11] Wang ve ark.^[3] hem papiller RHK’da hem de eşlik eden

Tablo 1. Literatürde bildirilmiş renal adenomatosis olguları

Yazarlar	Yaş Cinsiyet	Adenom sayısı	Gelişen malign tümör ve çapı (cm)*	Eşlik eden diğer tümör / Tümör benzeri lezyonlar	Altta yatan patoloji
Syrjanen	72 E	>100	-	-	-
Passega ve ark.	25 E	Sayırsız	Papiller RHK (multifokal+bilateral)	1	-
Ganzen ve ark.**	24 ?	>60	?	?	UPD+Hidronefroz
Spence ve ark.	33 E	Sayırsız	Papiller RH mikrokarsinom	0.7	-
Kizaki ve ark.	49 E	108	RHK	1.3	-
Kiyoshima ve ark.	46 E	Sayırsız	Papiller RHK (multifokal+bilateral)	3.3	Şeffaf hücreli RHK
Wang ve ark.	54 E	8	Papiller RHK	1.7	-
	66 E	7	Papiller RHK	2.0	-
	64 E	5	Papiller RHK	2.2	-
	34 E	10	Papiller RHK (multifokal+bilateral)	22	-
	64 E	9	Papiller RHK	2.6	-
Menendez ve ark.	76 K	Sayırsız	Papiller RH mikrokarsinom	1.0	Onkositozis ve onkositom
Mazzucchelli ve ark.	74 E	Sayırsız	Papiller RH mikrokarsinom	<1	Onkositozis ve onkositom
Olgumuz	47 E	Sayırsız	-	-	Ürolitiyazis+Hidronefroz

*: Multipl ise en büyük tümörün çapı, **: Yayının sadece özetine ulaşılmıştır. RHK: Renal hücreli karsinom, UPD: Üreteropelvik darlık, ARKH: Akkiz renal kistik hastalık, KGN: Kresentik glomerülonefrit, DN: Diabetik nefropati

adenomlarda kuvvetli AMACR pozitifliği izlendiğini, ARKH ile beraber olan adenomların ise AMACR ‘negatif’ olduğunu dolayısıyla AMACR pozitifliğinin karsinomatöz değişimin erken temsilcisi olabileceğini belirtmişlerdir. Tickoo ve ark.^[12] son dönem böbrek hasarı zemininde izledikleri karsinomlara eşlik eden adenomlarda da AMACR pozitifliği saptamışlardır. Biz olgumuzdaki hemen tüm adenomatöz odaklarda AMACR pozitifliği saptadık. Dolayısıyla bu molekül pozitifliğinin tek başına karsinomatöz dönüşümü işaret etmekte yetersiz olduğu görüşündeyiz. Kiyoshima ve ark.’nın^[6] tarif ettikleri nükleer atipi ve solid alanlar gibi karsinom tanısını destekleyebilecek bazı ek bulguların olmaması nedeniyle en büyük çaplı lezyonu da adenom kabul edebileceğimizi düşündük ve klinik doktoruyla konuşarak adenom şeklinde rapor etmeyi uygun bulduğumuzu belirttik.

Renal adenomatosisin etyolojisi ve patogenezi net olarak bilinmemektedir. Son dönem böbrek hasarı, patogenetik mekanizması bilinmemekle birlikte normal popülasyon ile karşılaştırıldığında belirgin olarak artmış renal adenom ve RHK gelişme riski taşır.^[5] Tickoo ve ark.’nın^[12] son dönem böbrek hasarı ile ilişkili renal tümörleri inceledikleri retrospektif çalışmada, en sık tümör tipi papiller RHK bulunmuştur ve adenom eşlik eden lezyondur. Bu seride tümörlerin genelde küçük çaplı (ortala-

ma 2.6 cm) olduğu, %54.5’nin multifokal ve %26.9’unun eş zamanlı veya yıllar içinde bilateral gelişim gösterdiği görülmektedir. Wang ve ark.’nın^[3] yaptığı 542 nefrektomi materyalini yeniden değerlendirdikleri retrospektif çalışmada, 38 (%7)’inde papiller adenom saptanmıştır. Bunların 18’i papiller RHK, yedisi ARKH, altısı şeffaf hücreli RHK, üçü kromofob tip RHK, ikisi son dönem böbrek hastalığı, biri onkositom, biri anjiyomyolipom ve biri de renal schwannom ile birlikte bulunmuştur. Bu seride papiller RHK olgularının soliter adenom yerine adenomatosis ile birlikteliğinin daha sık olduğu ve yine bu olgularda papiller RHK’ların genelde küçük çaplı, multifokal hatta bilateral olma eğilimi gösterdiği dikkat çekicidir. Bir diğer önemli nokta da altta yatan renal hasarlanma olmaksızın genetik anomalilerin eşlik ettiği sporadik adenomatosis olgularının görülebileceğidir. Adenomatosis ve papiller RHK birlikteliğini belirten diğer yayınlar ise olgu sunumları şeklindedir.^[4,6-10,13] Bir kısmında onkositik lezyonların da eşlik edebileceği belirtilmektedir.^[9,10] Adenom ve papiller RHK bazı ortak genetik anomaliler içerir.^[14] Karsinomlarda buna bazı mutasyonların daha eklendiği şeklinde düşünülmektedir. Ancak bazı karsinomlarda ise çok daha az genetik mutasyon saptanabilmesi bununla çelişkilidir.^[11,15] Bugün için adenom-karsinom geçiş patogenezi ortaya koyan dolayısıyla ayırıcı tanı yapmayı da sağlayabilecek

yeterli genetik veri henüz mevcut değildir. Kısaca yüksek birliktelik oranı, multifokalite, histolojik ve immünohistokimyasal benzerlik ve ortak genetik anomaliler nedeniyle bazı yazarlar, adenomatozis ve papiller RHK'un ortak bir biyolojik sürecin sonucu olabileceğini ve adenomların prekanseröz lezyon kabul edilebileceğini belirtmektedir.^[3-6]

Sonuç olarak nadir bir durum olan renal adenomatozis, ürolitiyazise bağlı hidronefroz zemininde gelişebilir. Nasıl rapor edileceği netlik kazanmamış olan 5 mm'den büyük lezyonlarda klinik takibin düşük gradeli papiller RHK gibi olması daha uygun görünmektedir. Henüz patogenezi açıklanamamış olmakla birlikte mevcut literatür, ister sporadik ister çeşitli nedenlere bağlı kronik böbrek hasarı zemininde gelişmiş olsun renal adenomatozisi papiller RHK için prekanseröz lezyon kabul etme eğilimindedir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Eble JN, Moch H. Papillary adenoma of the kidney. Ed: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, IARC Press, Lyon, France:2004.p 41.
2. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer 1997;80:987-9. [\[CrossRef\]](#)
3. Wang KL, Weinrach DM, Luan C, Han M, Lin F, Teh BT, et al. Renal papillary adenoma-a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. Hum Pathol 2007;38:239-46. [\[CrossRef\]](#)
4. Kizaki T, Ugai K, Hirano H, Gohji K, Fujii A. Renal adenomatosis associated with carcinoma of the lower urinary tract: a case report with immunohistochemical study. Pathol Int 1999;49:235-40. [\[CrossRef\]](#)
5. Şen S. Üro-onkoloji ve böbreğin kistik lezyonları. Üroonkoloji Bülteni 2007;1:7-16.
6. Kiyoshima K, Oda Y, Nakamura T, Migita T, Okumura K, Naito S, et al. Multicentric papillary renal cell carcinoma associated with renal adenomatosis. Pathol Int 2004;54:266-72. [\[CrossRef\]](#)
7. Syrjänen KJ. Renal adenomatosis. Report of an autopsy case. Scand J Urol Nephrol 1979;13:329-34.
8. Spence GM, Hirschowitz L, Gallegos CR. Renal adenomatosis and unilateral hydronephrosis. BJU Int 1999;84:380-1. [\[CrossRef\]](#)
9. Menéndez CL, Pobes A, Corte Torres MG, Fuente E, Merino AM, Corrales B, et al. A case of acquired renal cystic disease (ACDK) with oncocytosis, a dominant nodule (oncocytoma), multiple adenomas and a microscopic papillary renal cell carcinoma associated with crescentic glomerulonephritis. Virchows Arch 2007;450:365-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Mazzucchelli R, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R. Renal oncocytosis and multiple papillary adenomas with oncocytoma as dominant nodule coexisting with papillary carcinoma in a patient with diabetic glomerulosclerosis, acquired renal cystic disease and B cell lymphoma. APMIS 2008;116:934-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Tretiakova MS, Sahoo S, Takahashi M, Turkyilmaz M, Vogelzang NJ, Lin F, et al. Expression of alphas-methylacyl-CoA racemase in papillary renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 2004;28:69-76. [\[CrossRef\]](#)
12. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. Am J Surg Pathol 2006;30:141-53. [\[CrossRef\]](#)
13. Passaga E, Marone C, Pezzoli V, Ghisletta M. Massive renal adenomatosis: a case exhibiting low-grade malignancy. Hum Pathol 1987;18:859-63. [\[CrossRef\]](#)
14. Tickoo SK, Reuter VE. Differential diagnosis of renal tumors with papillary architecture. Adv Anat Pathol 2011;18:120-31. [\[CrossRef\]](#)
15. Almenar Medina S, Calatrava Fons A. Histological characterisation of small renal masses and incidence of silent renal masses. Adv Urol 2008;758073.