

Nadir Bir Akut Böbrek Hasarı Nedeni: Kristal Nefropatisi

A Rare Cause of Acute Kidney Injury: Crystal Nephropathy

ÖZ

Kristal nefropatisi, kristallerin böbrek tübüleri içerisinde çökmesi ve tıkanması sonucunda ortaya çıkan akut böbrek hasarı (ABH) olarak tanımlanır. Genellikle akut ürik asit nefropatisi sonucunda veya idrarda düşük çözünürlüğe sahip ilaçlar/toksik maddeler ve metabolitlerinin uygulanması sonrası ortaya çıkar. Yazıda kristal nefropatisi ile ilişkili iki ABH olgusu sunulmuştur.

İlk olgumuz 69 yaşında ve erkek idi. Hematüri, proteinüri ve böbrek yetmezliği saptanmıştı. Hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) ve steroid olmayan yangı giderici ilaç kullanımı öyküsü vardı. İkinci olgumuz 60 yaşında ve kadın idi. İdrar analizi olağandı, ancak serum kreatinin düzeyi yüksekti. HT, DM ve böbrek hastalığı öyküsü yoktu. Steroid olmayan yangı giderici ilaç kullanımı öyküsü vardı. Her iki olguya da düzelmeyen ve uzamış ABH nedeniyle böbrek biyopsisi yapıldı ve kristal nefropatisi tanısı konuldu.

Böbrek biyopsisi özellikle açıklanamayan veya uzamış ABH olgularında yararlıdır. Steroid olmayan yangı giderici ilaçlar da dahil olmak üzere birçok ajanla ilişkili olarak tübüllerin içerisinde kristallerin birikimine bağlı ABH görülebilir, bu nedenle ABH olgularında ayrıntılı ilaç kullanımı öyküsü önemlidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Akut böbrek hasarı, Böbrek biyopsisi, Kristal nefropatisi

ABSTRACT

Crystal nephropathy is defined as acute kidney injury (AKI) caused by the intratubular precipitation of crystals, which results in obstruction. We report here two cases of AKI associated with crystal nephropathy.

The first case was a 69-year-old man. He had hematuria, proteinuria and renal failure. The second case was a 60-year-old woman. Her urine analysis was normal, but the serum creatinine level was high. Both of them had a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) usage. AKI was considered in both cases. Because of the unimproved and progressively worsening renal function, renal biopsy was done in both cases and the diagnosis was crystal nephropathy.

Renal biopsy is particularly helpful in cases with unexplained or prolonged AKI. AKI due to intratubular crystal precipitation is observed in association with many medications including NSAIDs, and a detailed history of drug usage is therefore important in cases with AKI.

KEY WORDS: Acute kidney injury, Renal biopsy, Crystal nephropathy

GİRİŞ

Kristal nefropatisi; sıklıkla böbrekte tübüllerde ve interstisyumda bol miktarda kristal yapıların bulunduğu akut böbrek hasarı (ABH) modeli için kullanılan bir terimdir (1). İnsan idrarında çözünemeyen birçok ilaç veya toksik madde böbrek tübüllerinde çökebilir. Tübüllerin

içerisinde oluşan çökme böbrek hasarı oluşumunda önemli rol oynar (2). Hipovolemi, altta yatan böbrek hastalığı ve idrarda pH değişikliğine yol açabilen metabolik hastalıklar kristal nefropatisi gelişimi olasılığını arttıran faktörlerdir (3). Bu yazıda ABH nedeniyle takip edilen ve böbrek biyopsilerinde kristal nefropatisi saptanan iki olgu sunulmuştur.

Serkan YILDIZ¹
Mehtat ÜNLÜ²
Caner ÇAVDAR¹
Aykut SİFİL¹
Ali ÇELİK¹
Sülen SARIOĞLU²
Taner ÇAMSARI¹

- 1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
- 2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

21-25 Ekim 2015 tarihlerinde Antalya'da düzenlenmiş olan 32. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi'nde poster olarak sunulmuş ve özet kitabında yayınlanmıştır.

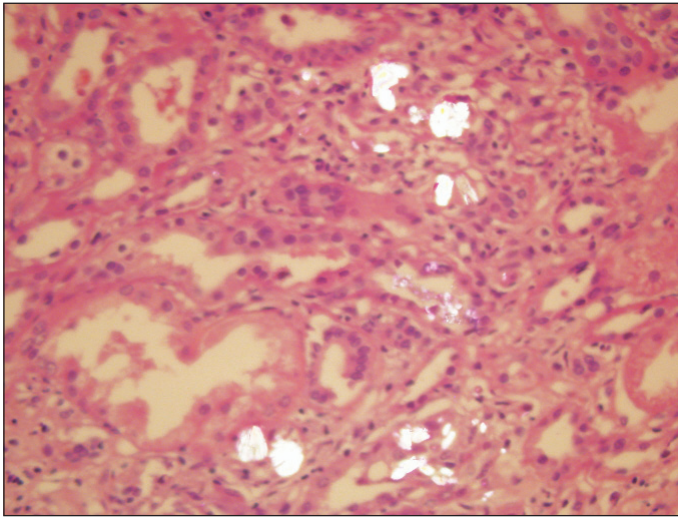


Geliş Tarihi : 30.11.2016
Kabul Tarihi : 11.04.2017

Yazışma Adresi:
Serkan YILDIZ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye
Tel : +90 232 412 37 66
E-posta : serkan.yildiz@gmail.com

OLGU SUNUMU

69 yaşında erkek hasta idrarda azalma yakınması ile acil servise başvurdu. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde; kan biyokimyasında üre azotu 32 mg/dL, kreatinin 4,2 mg/dL saptanması üzerine nefroloji konsültasyonu istendi. Fizik muayene bulguları olağandı. İdrar analizinde de proteinüri ve hematüri gözlemlendi, nefroloji kliniğine yatırıldı. Üriner sistem ultrasonografi (USG) tetkikinde her iki böbreğin boyutu, parankim kalınlığı, pelvikalisiyel yapıları ve ekojenitesi olağandı. Hastanemizde on gün önce başka bir poliklinikte yapılmış olan laboratuvar tetkiklerinde; kan biyokimyasında kreatinin 1,05 mg/dL idi. Hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitus (DM) öyküsü dışında ağrı kesici olarak steroid olmayan yangı giderici ilaç kullanımı öyküsü de vardı. Ön tanıda ABH düşünülürdü. Klinik izlemde serum kreatinin düzeyinde ilerleyici artış gözlemlendi ve hemodiyaliz (HD) tedavisine başlandı. Serum ürik asit düzeyi normal olan hastanın idrar sitolojisinde amorf urat kristalleri gözlemlendi. Serum protein elektroforezi ve immünfiksasyon istendi, monoklonal gammopatiler dışlandı. Uzamış ABH süreci nedeniyle akut tübül nekroz (ATN) dışındaki etiyojileri değerlendirmek amacıyla böbrek biyopsisi yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede; tübüllerde kristal yapıda tıkaçların bulunduğu kristal nefropatisi ile uyumlu bulgular saptandı (Şekil 1). Klinik izlemde idrar çıkışı başladı, HD gereksinimi ortadan kalktı, ancak böbrek işlev bozukluğu düzelmedi. Mesane taşı öyküsü nedeniyle metabolik değerlendirme yapıldı. Hipositatüri saptandı ve ağızdan potasyum sitrat tedavisi başlandı. Kan basıncı ve kan şekeri düzenlendi, ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. Hastaneye yatışından bir yıl sonraki poliklinik kontrolü sırasında yapılan laboratuvar tetkiklerinde; kan biyokimyasında kreatinin 2,4 mg/dL ölçülmüştür ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısıyla halen takip edilmektedir.

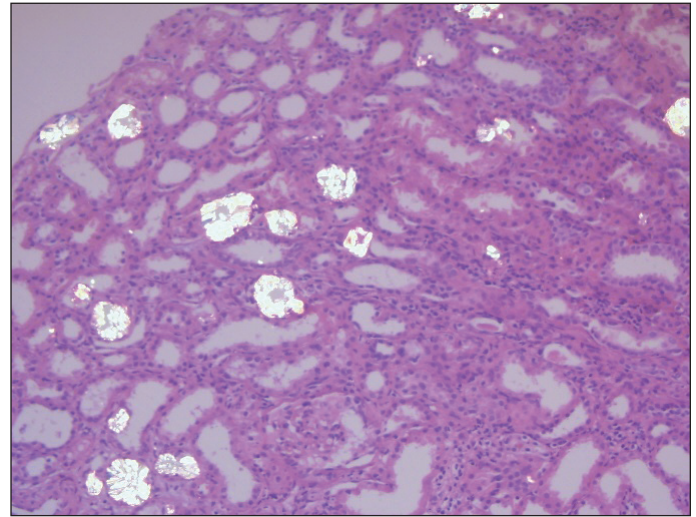


Şekil 1: Işık mikroskopisinde tübül lümenlerinde kristal yapıları (HEX40).

60 yaşında kadın hasta halsizlik, bulantı ve kusma yakınmaları nedeni ile acil servise başvurdu. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde; kan biyokimyasında üre azotu 88 mg/dL, kreatinin 7,9 mg/dL saptanması üzerine nefroloji konsültasyonu istendi. İdrar analizinde proteinüri ve hematüri gözlemlendi, nefroloji kliniğine yatırıldı. HT, DM ve üriner sistem taş hastalığı öyküsü yoktu. Ağrı kesici olarak steroid olmayan yangı giderici ilaç kullanımı öyküsü vardı. Üriner sistem USG tetkikinde her iki böbreğin boyutu, parankim kalınlığı, pelvikalisiyel yapıları olağandı, ancak ekojenitesi artmıştı. Hastanın yaklaşık üç ay önce ikamet ettiği şehirde yapılan laboratuvar tetkiklerine; kan biyokimyasında kreatinin 1,5 mg/dL idi. Ön tanıda KBY zemininde ABH düşünülürdü. Kan gazı analizinde metabolik asidoz saptanması üzerine HD tedavisine başlandı. Serum ürik asit düzeyi normal olan hastanın idrar sitolojisinde amorf urat kristalleri gözlemlendi. Serum protein elektroforezi ve immünfiksasyon istendi, monoklonal gammopatiler dışlandı. Uzamış ABH süreci nedeniyle ATN dışındaki etiyojileri değerlendirmek amacıyla böbrek biyopsisi yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede; tübüllerde kristal yapıda tıkaçların bulunduğu kristal nefropatisi ile uyumlu bulgular saptandı (Şekil 2). Klinik izlemi sırasında HD gereksinimi ortadan kalkmadı, ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. Hastaneye yatışından itibaren bir yıl geçmiş olmasına rağmen HD tedavisine halen devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Birçok ilaç veya toksik madde maruziyeti sonucunda böbrek tübüllerinin içerisindeki çökelmeye bağlı ABH ortaya çıkabilir (4). Hastalar genellikle asemptomatiktir, bazen yan ağrısı yakınması olabilir. İdrar analizinde eritrositler ve/veya kristal yapılar görülebilir. Proteinüri genellikle görülmez veya 500 mg/gün'ün altındadır, varsa da alta yatan böbrek parankim hastalığına bağlı olabilir (5). Kristal nefropatisi çoğunlukla



Şekil 2: Işık mikroskopisinde tübül lümenlerinde kristal yapıları (HEX20).

karşımıza böbrek işlev bozukluğu olarak çıkar (6). Hastalarda serum kreatinin düzeyindeki artışa ve üremik toksinlerin vücutta birikimi sonucunda iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi yakınmalar ortaya çıkabilir. Kesin tanı böbrek biyopsisi ile konulur (7). Böbrek biyopsisi ayrıca ABH'na yol açabilen glomerülofritler başta olmak üzere diğer olası etiyolojileri saptamak açısından büyük önem taşır. Kristal nefropatisi gelişiminde risk faktörleri; gerçek veya efektif intravasküler volüm azalması, altta yatan böbrek veya karaciğer hastalığı, idrarda pH değişimine neden olan metabolik hastalıklardır (8). Glomerüler filtrasyon hızı düşük hastalarda uygulanan ilaçlarda yapılan doz aşımı da kristal nefropatisine bağlı ABH oluşumu için risk faktörüdür (9).

Kristal nefropatisine bağlı ABH genellikle geri dönüşümlüdür ve ilacın kesilmesi sonrası çoğunlukla düzelir. Bazı olgularda geçici olarak diyaliz gereksinimi olabilir veya kristal nefropatisinin uzun dönem sonucu olarak kronik böbrek hastalığı gelişebilir (10).

Kristal nefropatisine neden olabilen başlıca ilaçlar veya toksik maddeler; antibiyotikler (ampisilin, siprofloksasin, sefalosporinler, sülfonamidler), antiviral ilaçlar (asiklovir, valasiklovir, foskarnet, gansiklovir, indinavir), metotreksat, triamteren, eroin, etilen glikol ve C vitamindir (11).

Steroid olmayan yangı giderici ilaçlar sıklıkla ağrı kesici veya yangı baskılayıcı olarak kullanılırlar. Bu ilaçlar prostaglandin (PG) inhibisyonuna neden olurlar (12). PG'ler normal böbrek fizyolojisini sağlamada önemli rol oynarlar. PG ilişkili renal vazodilatasyon böbrek perfüzyonunu idame etmede kritik öneme sahiptir (13). Steroid olmayan yangı giderici ilaçlar böbrekte vazodilatasyonu önler ve hemodinamik durumu değiştirirler, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve böbrek dokusunda iskemiyi yol açarlar. Bunun sonucunda, böbrek tübüllerinde ve/veya papillalarında nekroz gelişimine neden olabilirler (14). Hipovolemik hastalarda steroid olmayan yangı giderici ilaçlara bağlı nefrotoksik etkiler daha belirgindir (15).

Literatürde steroid olmayan yangı giderici ilaçlara bağlı olarak kristal nefropatisi gelişebileceği belirtilmiştir (16). Siklooksijenaz-2 ekspresyonu sonucunda ortaya çıkan PGE₂ artışı hyaluronan üretimini artırır. Hyaluronan kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin böbrek epitel hücreleri yüzeyine tutunmasını, nefrokalsinozis ve/veya kristal nefropatisi gelişimini önler (17). Steroid olmayan yangı giderici ilaçlar siklooksijenaz-2 ekspresyonunu, PGE₂ artışını ve hyaluronan üretimini bloke ederek nefrokalsinozis ve/veya kristal nefropatisi gelişimine yol açabilirler.

Farklı zaman dilimlerinde takip edilseler de, bu yazıda sunulan her iki olgunun böbrek hastalığı açısından klinik tabloları benzerdir. Her iki olguda da steroid olmayan yangı giderici ilaç maruziyeti sonrası böbrek işlevlerinde akut bozulma söz konusudur ve ön tanıda nefrotoksik ilaç kullanımına bağlı ABH düşünülmüştür. Her iki olguda da klinik izlemi sırasında böbrek yerine koyma tedavisine gereksinim duyulmuş, uzamış ve düzelmeyen ABH tablosu nedeniyle böbrek biyopsisi yapılmış ve kristal nefropatisi tanısı konulmuştur.

ABH nedeni takip edilen hastalarda; sorumlu faktörlerin düzeltilmesi veya ortadan kaldırılmış olmasına rağmen düzelmeyen akut tübüler nekroz durumlarında, glomerülofrit, sistemik vaskülit veya akut interstisyel nefrit şüphesi varsa etiyolojiyi aydınlatmak için mutlaka böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Sebebi bilinmeyen ABH olgularında, ayrıntılı ilaç kullanımı öyküsü çok önemlidir ve ayırıcı tanıda kristal nefropatisi de mutlaka düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Herlitz LC, D'Agati VD, Markowitz GS: Crystalline nephropathies. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:713-720
2. Khan SR: Crystal-induced inflammation of the kidneys: Results from human studies, animal models, and tissue-culture studies. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:75-88
3. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C: Nephrolithiasis: Molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int* 2013;2013:292953
4. Yarlagadda SG, Perazella MA: Drug-induced crystal nephropathy: An update. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:147-158
5. Gupta V, El Ters M, Kashani K, Leung N, Nasr SH: Crystal globulin-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:525-529
6. Sattui SE, Singh JA, Gaffo AL: Comorbidities in patients with crystal diseases and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40:251-278
7. Evan AP: Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 831-41
8. Perazella MA: Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med* 1999;106:459-465
9. Dossabhoy NR, McRight S, Sangha B, Khan S, Adgeh C: Orlistat-induced oxalate nephropathy may be dose-independent and present as a late manifestation. *J La State Med Soc* 2013;165:283-285
10. Khan SR: Crystal-induced inflammation of the kidneys: Results from human studies, animal models, and tissue-culture studies. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:75-88
11. Perazella MA: Drug-induced nephropathy: An update. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:689-706
12. Paulus HE, Whitehouse MW: Nonsteroid anti-inflammatory agents. *Annu Rev Pharmacol* 1973;13:107-125
13. Pugliese F, Ciabattini G: The role of prostaglandins in the control of renal function: Renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol* 1984;2:345-352
14. Harirforoosh S, Jamali F: Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:669-681
15. Ulinski T, Guignon V, Dunan O, Bensman A: Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr* 2004;163:148-150
16. Nies AS: Renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Agents Actions Suppl* 1988;24:95-106
17. Miyazawa K, Takahashi Y, Morita N, Moriyama MT, Kosaka T, Nishio M, Yoshimoto T, Suzuki K: Cyclooxygenase 2 and prostaglandin E2 regulate the attachment of calcium oxalate crystals to renal epithelial cells. *Int J Urol* 2012;19: 936-943