

Minimal Değişiklik Hastalığına Bağlı CA 125 Yüksekliği

CA 125 Elevation Due to Minimal Change Disease

ÖZ

Minimal değişiklik hastalığı, primer veya sekonder olarak gelişebilen, erişkin dönem nefrotik sendrom olgularının %10-15'ine neden olan glomerüler bir hastalıktır. CA 125 glikoprotein antijeninin serum konsantrasyonunun ölçümü, over kanserleri için en sık kullanılan, ancak spesivitesi sınırlı bir biyokimyasal takip yöntemidir. Ortalama CA 125 seviyeleri, etnisite ve sigara içme durumuna göre değişiklik gösterir ve yaşla birlikte artar. Seviyeleri, sağlıklı kadınların yaklaşık %1'inde yüksek saptanabilmekte, menstrüel siklus boyunca dalgalanma göstermekte, over patolojileri dışında birçok durumda da yüksek saptanabilmektedir. Olgumuzda, 19 yaşında kadın hastada yaklaşık otuz kat kadar artmış CA 125 yüksekliğinin nedeni olarak nefrotik sendrom saptandı. Ayırıcı tanılar arasında, bu kadar yüksek değerlerde dahi nefrotik sendromun akılda tutulması gerektiğini vurgulamayı amaçladık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Minimal değişiklik hastalığı, CA 125, Nefrotik sendrom

ABSTRACT

Minimal change disease is a glomerular disease that can be primary or secondary and accounts for %10-15 percent of adult nephrotic syndrome cases. Measurement of the serum concentration of the CA 125 glycoprotein antigen is the most widely used biochemical method of screening for ovarian cancer but the specificity of this method is limited. Mean CA 125 levels further vary with ethnicity and smoking status and increase with age. CA 125 levels are elevated in approximately 1 percent of healthy women and fluctuate during the menstrual cycle. Levels of CA 125 increase in a variety of conditions other than ovarian pathologies. In our case, we determined the reason of the approximately thirty times elevated CA 125 levels as the nephrotic syndrome. We wanted to mention that even at these high levels, one should consider that the reason of the elevation of CA 125 may be nephrotic syndrome, not a malignant condition.

KEY WORDS: Minimal change disease, CA 125, Nephrotic syndrome

GİRİŞ

Minimal değişiklik hastalığı, primer veya sekonder olarak gelişebilen, erişkin dönem nefrotik sendrom olgularının %10-15'ine neden olan glomerüler bir hastalıktır (1). Minimal değişiklik hastalığında nefrotik sendroma ait semptom ve bulgular ani başlangıç gösterirler. Böbrek biyopsisinin ışık mikroskopisinde değerlendirilmesinde normal görünümde glomerüller, immüno-loresan mikroskopide değerlendirilmesinde ise kompleman veya immünooglobulin birikimlerinin yokluğu dikkati çekmektedir (2).

Karakteristik histolojik lezyon ise elektron mikroskopide podositlere ait ayaksa çıkıntılarda yaygın yapışıklıktır (3,4). Patogenezi net olmamakla birlikte sistemik T hücre disfonksiyonuna bağlı glomerüler geçirgenlik faktörlerinde artış olduğu, artan bu faktörlerin glomerüler kapiller duvara direkt etkileri ile ayaksa çıkıntılarda yapışıklık geliştiği düşünülmektedir (5,6). CA 125 glikoprotein antijeninin serum konsantrasyonunun ölçümü, over kanserleri için kullanılan en sık biyokimyasal takip yöntemi olup erken dönem over hastalıklarında %50; ileri

İlter BOZACI¹
Garip ŞAHİN¹
İbrahim VASİ²
Esra MERCANTAŞ²

- 1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
- 2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye



Geliş Tarihi : 18.02.2016
Kabul Tarihi : 28.03.2016

Yazışma Adresi:
İlter BOZACI
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
Tel : +90 222 239 29 79
E-posta : ilterbozaci@gmail.com

evre hastalıklarda ise %80 oranında yüksek saptanabilmektedir (7). CA 125, spesivitesi sınırlı bir biyomarkıdır. Sağlıklı kadınların yaklaşık %1'inde yüksek saptanabilmekte ve menstrüel siklus boyunca dalgalanma göstermektedir (8). CA 125, over patolojileri dışında endometriosis (9), uterin leiomyom, asit eşlik etsin veya etmesin siroz, pelvik enflamatuvar hastalık, endometriyum, meme, akciğer ve pankreas kanserleri (10), herhangi bir sebebe bağlı plevral veya peritoneal sıvı varlığı (11) gibi birçok durumda yüksek saptanabilmektedir. Ortalama CA 125 seviyeleri etnisite ve sigara içme durumuna göre değişiklik gösterir ve yaşla birlikte artar (12). Olgumuzda, ondokuz yaşında ayaklarda şişlik şikayeti ile gelen kadın hastada yapılan değerlendirmeler sonucunda yaklaşık otuz kat kadar artmış CA 125 yüksekliği nedeni olarak nefrotik sendrom tespit edildi. Özellikle bu kadar yüksek seviyelerde dahi malign hastalıklar dışında ayırıcı tanıda nefrotik sendromun da akılda tutulması gereken nedenlerden birisi olduğunu vurgulamayı amaçladık.

OLGU

Ondokuz yaşında, bilinen herhangi bir hastalık veya ilaç kullanım öyküsü olmayan hasta, ayaklarda şişlik şikayeti tarafımıza başvurdu. Başvuru anında bilateral 2 + pretibial ödemleri olan hastanın yapılan ilk değerlendirilmesinde, genel durumu iyi bilinci açık, oryantasyon ve kooperasyonu tam olarak tespit edildi. Fizik muayenesinde tansiyon arteriyeli 125/80 mm Hg; nabız:88/dakika; vücut ısı 36.2 °C olarak saptandı. Fizik muayenesinde, akciğerlerin oskültasyonunda bilateral bazallerde kreptan raller; kardiyak oskültasyonunda ise frotman saptandı. Posteroanterior akciğer grafisinde bilateral sinüsleri künt ve alt loblarda plevral effüzyon ile uyumlu olabilecek görüntü izlendi. Yapılan ekokardiyografisinde kollaps yapmayan perikardiyal mayi tespit edildi. Ejeksiyon fraksiyonu ise %67 olarak saptandı. Batın muayenesinde, epigastrik hassasiyeti olan hastada karın alt kadrantlarında perküsyonla matite saptandı. Yapılan batın ultrasonografisinde, batın içinde perihepatik, sağ ve sol parakolik, pelvik yaygın serbest sıvı ve overlerde milimetrik foliküller saptandı. Yapılan parasentez sonucunda atipik hücreye rastlanmazken, sıvının transuda vasfında olduğu tespit edildi. Hastanın laboratuvar tetkikleri, gelişinde ve taburculuk anında olmak üzere tabloda belirtilmektedir (Tablo I). Yapılan tetkiklerde CA 125 seviyesi yaklaşık otuz kat kadar yüksek saptandı. Yapılan jinekolojik muayene ve değerlendirmelerinde patolojik bir bulguya rastlanmadı. Hipoalbuminemi, proteinüri ve hiperlipidemi tespit edilen hastaya nefrotik sendrom ön tanısı ile böbrek biyopsisi yapıldı. Yapılan böbrek biyopsisinin sonucu minimal değişiklik hastalığı olarak yorumlandı. Hastaya steroid tedavisi (0,8 mg/kg/gün) başlandı. Takiplerinde, proteinürisi azalıp ödemleri gerileyen hastanın CA 125 değerleri de iki kat yüksekliğe kadar geriledi. CA 125 yüksekliğini açıklayacak over patolojileri, primer veya metastatik peritoneal maligniteler, metastatik gastrointestinal maligniteler gibi bu seviyelerdeki CA 125 yüksekliğini açıklayabilecek olası nedenler yapılan jinekolojik değerlendirme, serbest sıvı örneklemesinin incelenmesi ve gastroskopi yapılması ile ekarte edildi. Sonuç olarak CA

125 yüksekliğini açıklayacak nefrotik sendroma bağlı transuda vasfında peritoneal sıvı dışında herhangi bir patoloji tespit edilemedi. Şikayetleri gerileyen hasta takip amacıyla poliklinik kontrolüne çağrılarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Minimal değişiklik hastalığı çocukluk çağı nefrotik sendrom olgularının yaklaşık %90-95'ini oluştururken erişkinlerde ise bu oran %10-15'lere gerilemektedir (1,13). Çoğunlukla primer olup nadiren ilaçlar (14,15), neoplazmlar (özellikle hematolojik neoplazmlar) (16-19), hepatit C gibi enfeksiyonlar (15,20,21), alerji, diğer glomerüler hastalıklar (22-25) ve bazı otoimmün hastalıklar gibi sekonder nedenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir (20). Olgumuzda ilaç ve/veya sigara kullanım öyküsü yoktu. Yapılan tetkiklerinde hepatit markerları negatif olarak saptandı. Bakılan otoimmün antikorları (ANA, Anti DNA, ANCA (p, c)) negatif olarak saptandı. CA 125, over kanserlerinin takibinde oldukça sık kullanılan ancak spesivitesi düşük, etnisite ve sigara içme durumu gibi faktörler göre değişiklik gösterebilen bir biyokimyasal markerdır (8-12). Herhangi bir sebebe bağlı plevral veya peritoneal sıvı varlığı da olası CA 125 yüksekliği nedenleri arasında yer almaktadır (11). Ancak yaklaşık 30 kat kadar artmış düzeyde saptanan hastamızda, öncelikle olası malign nedenler ekarte edilmeye çalışıldı. Hastamızda batında serbest sıvı varlığı ve overlerde milimetrik foliküller dışında özellikle malignite düşündürecek herhangi bir ultrasonografik veya laboratuvar verisine rastlanmadı. Hastanın yaşının genç

Tablo I: Hastanın başvuru ve taburculuk tetkikleri.

Laboratuvar tetkikleri	Geliş	Taburculuk
BUN (mg/dl) (6-20)	26	12
Kreatinin (mg/dl) (0,5-0,9)	0,67	0,32
Glukoz (mg/dl) (70-110)	83	75
Sodyum (mEq/L) (135-150)	129	141
Potasyum (mEq/L) (3,5-5,5)	5,7	4,62
Kalsiyum (mg/dl) (8,6-10,2)	7,37	9,12
CA 125 (U/ml) (0-35)	2734	72
Total protein (g/dl) (6-8,5)	3,4	5,2
Albumin (g/dl) (3,5-5,2)	1,5	3,1
Spot idrar protein/kreatinin	6,07 gr/gün	0,1 gr/gün
Tam İdrar Tetkiki	PH:6,0 Dansite:1,014 Prt:+4 Glukoz:Normal Keton:(-) WBC:4/HPF RBC:75/HPF	PH:6,5 Dansite:1,016 Prt:(-) Glukoz:Normal Keton:(-) WBC:1/HPF RBC:2/HPF

olması, ailede kanser öyküsünün bulunmaması, parasentez sıvısının transuda vasfında olması ve incelenmesinde atipik hücreye rastlanmaması özellikle overe ait primer bir maligniteden ve peritona ait primer ve/veya metastatik bir malign durumdan uzaklaşmış oldu. Bu nedenle hastadan tarama amaçlı ek bir görüntüleme tetkiki istenmedi. Şiddetli epigastrik hassasiyeti olan hastada nadiren de olsa özellikle taşlı yüzük hücreli mide adenokarsinomlarında görülebilen over metastazının da ekarte edilmesi amacıyla gastroskopi yapıldı. Antral gastrit dışında bir bulguya rastlanmadı. Glomerüler hastalığının tedavisi ile birlikte nefrotik sendrom tablosu ve yaklaşık otuz kat kadar artmış CA 125 yüksekliğinin (2734 U/ml), iki kat yüksekliğe kadar gerilediği (72 U/ml) tespit edildi. Tümör markerlarının tek başlarına tanısal değerleri düşük olmakla birlikte olgumuzda olduğu gibi 30 kat kadar oldukça yüksek nedenlerde malign nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Sugase ve ark.nın yaptığı olgu bildiriminde, hastamızda olduğundan daha düşük seviyelerdeki (1680 U/ml) CA 125 yüksekliğinde altta yatan minimal değişiklik hastalığına eşlik eden ovaryan malignite tespit edilmiştir (26). Sonuç olarak olası diğer nedenlerinin dışlanması ile CA 125 yüksekliğinin sebebinin nefrotik sendroma bağlı peritoneal ve plevral sıvısının varlığı olduğu düşünüldü. Olgumuz, özellikle malign bir nedenin eşlik etmediği bir durumda da bu derecelerde yüksek CA 125 seviyesinin nedeni olarak nefrotik sendromun da düşünülmesi gerektiği ancak bu tanıya ulaşırken diğer olası nedenlerin de dikkatlice ekarte edilmesi gerektiğini vurgulamak açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cameron JS: The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis* 1987;10:157-171
2. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, MacDonell RC Jr, Ichikawa I: Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990;38:115-123
3. Schnaper HW, Robson AA, Kopp JB: Nephrotic syndrome: Minimal change nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, and collapsing glomerulopathy. In: Schrier RW (ed), *Diseases of the Kidney and Urinary Tract* (8th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, (2007);1585
4. Shirato I: Podocyte process effacement in vivo. *Microsc Res Tech* 2002; 57:241-246
5. Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipoid nephrosis: A disorder of T-cell function. *Lancet* 1974;2:556-560
6. Sellier-Leclerc AL, Duval A, Riveron S, Macher MA, Deschenes G, Loirat C, Verpont MC, Peuchmaur M, Ronco P, Monteiro RC, Haddad E: A humanized mouse model of idiopathic nephrotic syndrome suggests a pathogenic role for immature cells. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2732-2739
7. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE: Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994;121:124-132
8. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR Jr, Knapp RC: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-887
9. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, Bossuyt PM: The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: A meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70:1101-1108
10. Sjövall K, Nilsson B, Einhorn N: The significance of serum CA 125 elevation in malignant and nonmalignant diseases. *Gynecol Oncol* 2002;85:175-178
11. Topalak O, Saygili U, Soyuturk M, Karaca N, Batur Y, Uslu T, Erten O: Serum, pleural effusion, and ascites CA-125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: A comparative study. *Gynecol Oncol* 2002;85:108-113
12. Johnson CC, Kessel B, Riley TL, Ragard LR, Williams CR, Xu JL, Buys SS; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Project Team: The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecol Oncol* 2008;110:383-389
13. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978;13:159-165
14. Almansori M, Kovithavongs T, Qarni MU: Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated minimal-change disease. *Clin Nephrol* 2005; 63:381-384
15. Aoyama M, Sugimoto T, Yokono T, Sakaguchi M, Deji N, Uzu T, Kashiwagi A: Minimal-change nephropathy and chronic hepatitis C infection: Coincidental or associated? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1479-1480
16. Dabbs DJ, Striker LM, Mignon F, Striker G: Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med* 1986;80:63-70
17. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A, Boue F, Nochy D, Brousse N, Delarue R, Remy P, Ronco P, Sahali D, Lang P, Hermine O: Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: Report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006;69:2251-2260
18. Korzets Z, Golan E, Manor Y, Schneider M, Bernheim J: Spontaneously remitting minimal change nephropathy preceding a relapse of Hodgkin's disease by 19 months. *Clin Nephrol* 1992; 38:125-127
19. Alpers CE, Cotran RS: Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 1986;30:465-473
20. Glasscock RJ: Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:vi52-58
21. Kwiatkowska E, Gołembiewska E, Ciechanowski K, Kędzierska K: Minimal-Change Disease Secondary to Borrelia burgdorferi Infection. *Case Rep Nephrol* 2012; 2012:294532

22. Boix E, Rivera F, Gil CM, Peres-Conteras J, Olivares J: Steroid-responsive nephrotic syndrome with minimal-change disease and IgA deposits in a HIV-infected patient. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:412-414
23. Lai KN, Lai FM, Chan KW, Ho CP, Leung AC, Vallance-Owen J: An overlapping syndrome of IgA nephropathy and lipoid nephrosis. *Am J Clin Pathol* 1986;86:716-723
24. Cheng IK, Chan KW, Chan MK: Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: Disappearance of mesangial IgA deposits following steroid-induced remission. *Am J Kidney Dis* 1989;14:361-364
25. Westhoff TH, Waldherr R, Loddenkemper C, Ries W, Zidek W, van der Giet M: Mesangial IgA deposition in minimal change nephrotic syndrome: Coincidence of different entities or variant of minimal change disease? *Clin Nephrol* 2006;65:203-207
26. Sugase T, Akimoto T, Iwazu Y, Yamazaki T, Numata A, Takemoto F, Muto S, Kusano E: Minimal change nephrotic syndrome complicated with malignant ascites in a patient with type II diabetes. *Intern Med* 2012;51:1885-1888