



## METAPLAZİK ÜROTELİAL LEZYON - NEFROJENİK ADENOM

## METAPLASIC UROTHELIAL LESION - NEPHROGENIC ADENOMA

Sait ŞEN<sup>1</sup> Taner AKALIN<sup>1</sup> Çağ ÇAL<sup>2</sup> Gülsen KANDİLOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bornova, izmir

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bornova, izmir

Anahtar Sözcükler: mesane, nefrojenik adenom, nefrojenik metaplazi, değişici epitel karsinomu.

Key Words: urinary bladder, nephrogenic adenoma, nephrogenic metaplasia. transitional celi carcinoma.

### ÖZET

*Nefrojenik adenom klinik olarak olduğu kadar histopatolojik olarakta malignite ile karışabilen ilginç bir reaktif epiteliyal lezyondur. Farklı histolojik formlarda gözlenir ve rekürrensleri sıktır.*

*Bu çalışmada dört erkek olguya ait dokuz nefrojenik adenom biyopsisi yeniden değerlendirilerek, klinik ve histopatolojik özellikleri sunulmuştur. Olguların biri dışında tümüne mesane karsinomu nedeniyle cerrahi girişim yapılmıştır. Dört olgunun üçünde nefrojenik adenom rekürrensi görülmüştür.*

*Nefrojenik adenom görece nadir bir lezyondur ve arada pleomorfik hücrelerin de izlenebileceği polimorfik (polipoid veya papiller, tübüler ve kistik) görüntü sergileyebileceği için ayırıcı tanıda gözönünde bulundurulmalıdır.*

### SUMMARY

*Nephrogenic adenoma is a reactive epithelial lesion which may be confused with malignancy, regarding both clinical and histopathological aspects. It may show different histologic appearances and recurrences are frequent.*

*In this study, nine biopsy materials of four male patients with nephrogenic adenoma were re-evaluated and clinical and histopathologic findings were presented. All of the cases except one had a history of surgical procedure because of bladder carcinoma. The recurrences of nephrogenic adenoma were detected in the three of four cases.*

*Nephrogenic adenoma is a relatively rare lesion and because it may show polymorphic (polipoid or papillary, tubular and cystic) appearance with random pleomorphic cells, we conclude that this lesion should be considered in differential diagnosis.*

### GİRİŞ

Nefrojenik adenom non-neoplastik epiteliyal değişiklikler içinde yer alan ve sistoskopik olarak tümörü taklid edebilen, en sık mesanede olmak üzere, üreter ve üretra gibi

üroteliumla döşeli diğer yapılarda da görülebilen nadir, reaktif, lezyonlardan birisidir (1-21). İlk kez 1949 yılında hamartom, sonraki yıl ise Friedman ve Kuhlbeck tarafından nefrojenik tübüllere benzemesi nedeniyle nefrojenik adenom olarak tanımlanmıştır (4,6,8,16). Nefrojenik veya adenomatöz metaplazi olarak da adlandırılmaktadır

Yazışma adresi: Sait Şen, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bornova, izmir

Makalenin geliş tarihi: 05. 09. 2000 ; kabul tarihi: 23. 11. 2000

(14,16). Sıklıkla ürotelial hasara neden olan, kronik da gözlenmektedir (3,4,6,8,18). Genellikle lezyonlar bir santimetreden küçüktür.

Nefrojenik adenom sistoskopik görünümde olduğu gibi histopatolojik olarak da malignite veya diğer reaktif epiteliyal lezyonlarla karışabilmektedir (15-18). Histopatolojik bakıda berrak hücreli karsinom, değişici epitel karsinomu "nested" varyantından ayrımı sorun yaratabilmektedir. Prekanseroz olduğu ileri sürülmüşse de bulgular bunu desteklememektedir (6). Bu çalışmada dokuz nefrojenik adenom biyopsisinin histopatolojik özellikleri sunulmuş ve literatür ışığında tartışılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Anabilim dalı arşivinde bulunan mesane biyopsi materyallerinden nefrojenik adenom tartılı olguların biyopsileri yeniden değerlendirilmiştir.

Tüm olgulara ait biyopsi materyalleri %10 luk nötral formalinde tesbit edilip rutin takip ardından parafine gömülmüştür. Işık mikroskopik olarak 3-5 mikron kalınlıktaki hematoksilin eosin boyanmış kesitler yanısıra, periyodik asit Schif (PAS) ve Alcian mavisi (AB), d-PAS boyama yöntemleri ile boyanmış kesitler incelenmiştir.

Histopatolojik olarak lezyonların gelişim şekli, adenomun histolojik gelişim özelliği, hücresel özellikler, hücresel atipi, lamina propria değişiklikleri ve lezyon dışı çevre mesane mukoza bulguları değerlendirilmiştir. Ekstrasellüler mukus ve yangısal infiltrasyon subjektif olarak şiddetine göre 0-3 arasında (0: yok, 1+: %25 ten az, ++: %25-50, +++: %50 den çok) skorlanmıştır.

Hastalara ait klinik bilgiler retrospektif olarak dosyalarından veya biyopsi formlarından bulunmuştur.

## BULGULAR

Bölümümüzde 1996-2000 yılları arasında incelenmiş dört olguya ait dokuz nefrojenik adenom biyopsisi saptandı. Olguların tümü erkek olup yaş ortalaması 55 (en küçük 38, en büyük 72) idi. Olguların ikisinde iki, birinde ise bir defa rekürrens saptanmıştır.

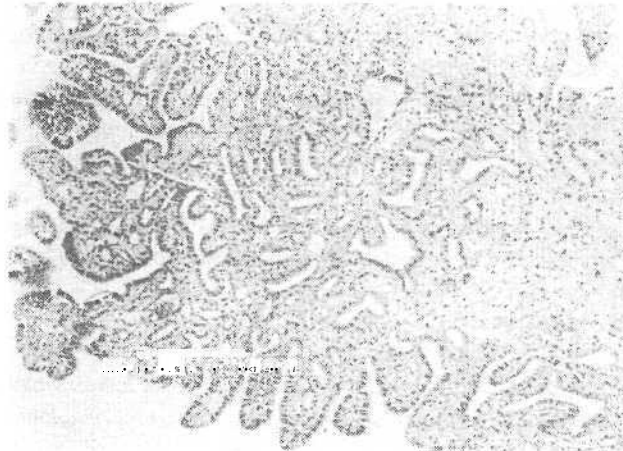
Olgu-1'de nefrojenik adenom tanısından yaklaşık 10 ay önce müsinöz adenokarsinom nedeniyle transuretral rezeksiyon (TUR) yapılmıştır. Tekrarlanan TUR sonrası, tümörün mesane kökenli ve sınırlı olduğu saptanmış ve daha radikal bir girişim yapılmamıştır. Olgunun klinik takibi sırasında 10. ve 14. ve 16. aylardaki biyopsi ve TUR materyallerinde nefrojenik adenom saptanmıştır.

Olgu-2'de hematüri nedeniyle sistoskopi uygulanmıştır ve biyopside nefrojenik adenom saptanmıştır, izleminde

travma, taş, infeksiyonla birlikte, eski skar alanlarında üçüncü ve 19. aydaki biyopsilerinde rekürrensler saptanmıştır. Olgu-3'te papiller ve glandüler differansiasyon gösteren derece III değişici epitel karsinomu saptanmıştır. Bu nedenle intravezikal BCG tedavisi uygulanan olguya kısa sürede multipl rekürrensler nedeniyle TUR ve sistematik kemoterapi uygulanmıştır. Rutin izlenen sırasında sistit tanısı alan biyopsiden 10 ay sonraki kontrol biyopsisinde nefrojenik adenom saptanmıştır. Bundan bir yıl sonra da nefrojenik adenom rekürrensi saptanmıştır.

Olgu-4'te de daha önce mesane tümörü nedeniyle başka bir merkezde TUR uygulanmıştır, ikinci kontrol TUR'unda nefrojenik adenom saptanmıştır.

Tüm biyopsilerde lezyon çapı yaklaşık 3-5 mm civarında olup, iki olguda eş zamanlı alınan iki ayrı biyopsi örneğinde nefrojenik adenom saptanmıştır (Tablo 1). Rekürrensi olguların ardışık biyopsilerindeki histopatolojik bulguların birbirini andırdığı görülmüştür. Üç olguda polipoid gelişim saptanmıştır. Bir olgunun iki biyopsisinde de papiller ve tübüler görünüm izlenmiştir (Şekil 1). Diğer olgularda ise papiller gelişim yoktur.



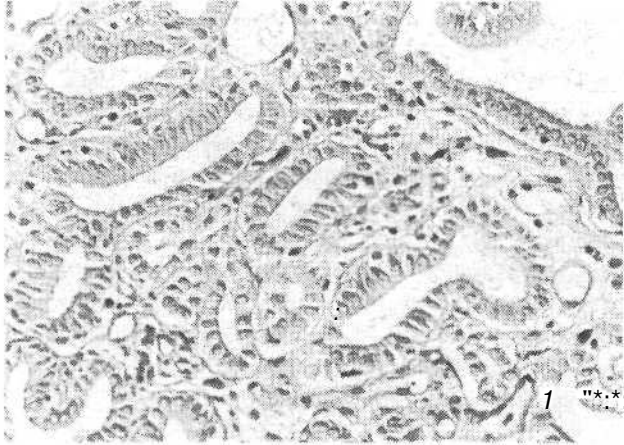
Şekil 1. Papiller ve tübüler yapılarla karakterize görünüm. (hematoksilin-eozin X 10)

En sık tübüler ve kistik yapılar izlenmiştir (Şekil 2). Tübülleri ve kistik yapıları genelde silendirik, nukleusları apikalde yerleşen dar sitoplazmalı hücreler oluşturmaktadır. Bazı alanlarda hücrelerin daha geniş asidofil sitoplazmalı, biraz daha iri nüveli olduğu ve nukleolus içerdiği dikkati çekmiştir. Tübüler ve kistik görünüme, daha az oranda solid gelişim eşlik etmektedir. Belirgin mukus ile birlikte olan bir olguda mitoz olmaksızın nükleer pleomorfizm ve geniş hafif bazofilik sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu adenoid yapılar ve yoğun sekret izlenmiştir (Şekil 3,4). Bu olgunun sonraki biyopsisinde de pleomorfizm görülmüştür ancak belirgin değildir. Hiçbir olguda mitoz izlenmemiştir. Mukus içeriği bir olguda belir-

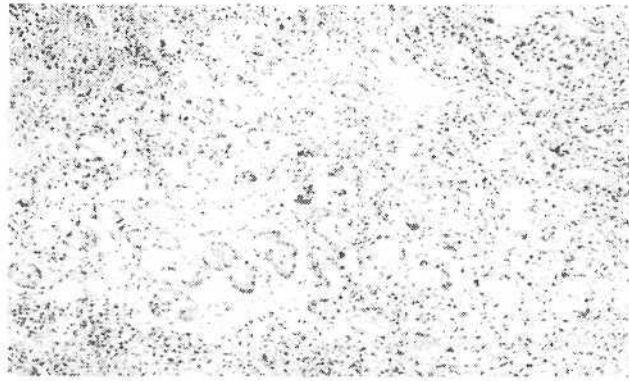
gin olup, iki olguda izlenmemiştir. Kalan olgularda mukus içeriği hafif olarak değerlendirilmiştir.

Lamina propriada değişken oranda genelde lenfoplazmositer ve bazı olgularda lenfoid follikül oluşturan yangisal infiltrasyonun lezyonlara eşlik ettiği gözlenmiştir. Bir olguda lamina propriada stromal hücrelerde nükleer pleomorfizm dikkati çekmiştir.

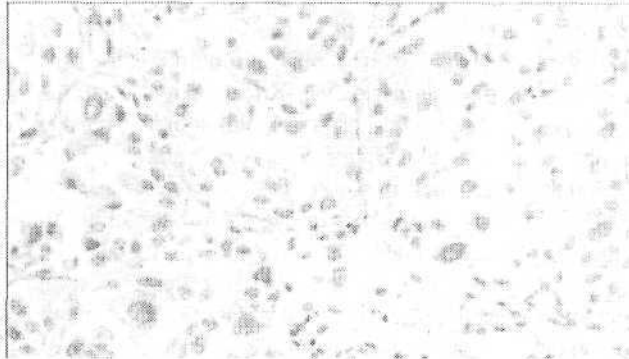
Çevre mesane mukozasında dört olguda von Brunn adaları, üç olguda da ürotelial epitelde hiperplazik görünüm dikkati çekmiştir. Biyopsilerde yeryerfokal ülser mevcuttu



Şekil 2. Tübüler yapılarda epitel hücrelerinde tek sıralı dizilim, (hematoksilen eozin X 20)



Şekil 3. Polipoid gelişim, tübüler yapılar ve mukus sekresyonu (hematoksilen eozin X 10)



Şekil 4. Resim 3'teki olgu hücrelerde nükleer pleomorfizm (hematoksilen eozin X 40)

Tablo 1. Nefrojenik adenom tanılı olgularda klinik ve histolojik özellikler

| Olgu-lezyon | Rekürrens süresi | Lezyon   | çap       | Histolojik görünüm      | Çevre mukoza                  | A/lukus içeriği | Yangisal infiltrasyon | Hüresel pteomorfizm |
|-------------|------------------|----------|-----------|-------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|
| 1-1         | -                | Polipoid | 2 mm      | Tübüler kistik          | hiperplazi                    | +               | +                     | Minimal             |
| 1-2         | 3 ay             | Polipoid | 3 mm      | Tübüler kistik          | hiperplazi                    | yok             | +4-                   | Minimal             |
| 1-3         | 22 ay            | Polipoid | 2 mm      | Tübüler kistik          | yok                           | yok             | +                     | yok                 |
| 2-1         | -                | Düz      | 3 mm      | Tübüler solid           | von Brunn adaları             | +               | + . LF                | Minimal             |
| 2-2         | 4 ay             | Polipoid | 3 ve 3 mm | Tübüler kistik solid    | ülser                         | +++             | Yok                   | Belirgin            |
| 2-3         | 3 ay             | polipoid | 3 mm      | Tübüler solid           | von Brunn adaları             | +               | +++ . LF              | Minimal             |
| 3-1         | -                | polipoid | 3 mm      | Papiller túbüler solid  | von Brunn adaları             | +               | ++ , LF               | yok                 |
| 3-2         | 12 ay            | polipoid | 3 ve 2 mm | Papiller kistik túbüler | Hiperplazi, von Brunn adaları | +               | ++ . LF               | Minimal             |
| 4-1         | -                | poiipoid | multipl   | Papiller túbüler        | Glandüler metaplazi           | yok             | + . LF                | Yok                 |

Kısaltmalar: LF. lenfoid follikül

## TARTIŞMA

Nefrojenik adenoma ilk kez 1949'da Davis tarafından hamartom olarak tanımlanmışsa da, yazarlar sonraları túbüler yapıların böbrek túbüllerini andırması nedeniyle lezyonu nefrojenik adenom olarak adlandırmışlardır (8).

Nefrojenik adenom nefrojenik veya adenomatöz metaplazi olarak da isimlendirilmekte ve günümüzde metaplazik bir lezyon olarak kabul edilmektedir (14-16). Ancak birçok yazar metaplazik orijini kabul etse de lezyonun histogene-

zini ortaya koymak güçtür. Sıklıkla diğer metaplazik lezyonlarda olduğu gibi infeksiyon, taş, intravezikal immüno-terapi gibi kronik bazı irritasyon etkenleri ve üretelyumda hasar ile birlikte (3,6,9,16). Genitoüriner operasyon veya transplantasyon öyküsü ile birlikte sık görülmektedir (14,16,20,21). Mesane tabanında tanımlandığında mesonefrik kalıntılardan köken aldığı düşünülmüştür, ancak tüm üriner sistemde bulunabilir (14). Ayrıca divertikül içinde de tanımlanmıştır (1,4,6,11,13).

Erişkin olgularda hafif bir erkek çoğunluğu olup hematüri, sık idrar yapma veya dizüri gibi yakınmalar bulunmaktadır. Çocuklarda ise kızlarda daha sık görülür (19). Olgularda rekürrensler sıktır (3,6,14). Sistoskopik olarak papiller, düz veya nodüler görünümü ile değişik maligniteleri taklit edebilir. Lezyonlar mikroskobik boyuttan, büyük çaplı lezyonlara kadar değişkenlik gösterebilmektedir.

Nefrojenik adenom tanısı öncesi üç olguda transüretal rezeksiyonlar ve kontrol biyopsiler yapılmıştır. Değişici epitel karsinomu tanısı alan olguların birinde de intravazikal BCG ve kemoterapi uygulanmıştır. Bu nedenle olgularımızda tek bir etiyolojik faktörü suçlamak olası değildir. Lezyonlar genelde küçük boyutlu iken saptanmıştır.

Nefrojenik adenomda tanımlanan farklı histolojik özellikler birarada da görülebilir (4,8,16). En sık görülen küçük tübüllerle karakterli mikroskobik görünümü kistik, polipoid ve papiller görünüm izler (5). Küçük, yuvarlak tübüllerle karakterize tübüller tipte arasıra büyük tübüller, solid görünüm olabilir, kistik dilatasyonlar eşlik edebilir. Tübüller çoğunlukla da bazal membranla çevrilidir. Bizim olgularımızdan alınan biyopsilerin yedisinde temel görünüm tübüller olup buna kistik tübüller eşlik etmekteydi. Papiller görünüm bir olgunun iki biyopsisinde de saptandı. Rekürrens olan olgularda rekürrensler ile ilk lezyonların histolojik görünümünün benzerliği dikkati çekicidir. Tübüller veya kist lümeninde eozinofilik PAS ve PAS+AB veya zayıf musikarmin pozitif sekret olabilir. Dokuz biyopsinin ikisi dışında tüm biyopsilerde tübüller lümenlerinde fokal mukus pozitifliği saptadık. Olguların birinde mukus pozitifliği belirgindi. Bu olguda ayrıca nükleer pleomorfizm de dikkat çekiciydi, ancak mitoz saptamadık. Literatürde de fokal nükleer pleomorfizm olan olgular tanımlanmaktadır (16). Olgunun rekürrensinde ise pleomorfizm daha az dikkat çekiciydi.

Nefrojenik adenom endoskopik görünümü ile karsinoma insitu'dan, papiller ve invaziv neoplazmlara kadar değişen lezyon gruplarıyla karışabilir (15-18). Bu nedenle kesin tanı histopatolojik olarak konulur. Mikroskobik olarak da ilk bakışta mukus içeren tübüller yapılar, taşlı yüzük hücresi görünümü ve kas dokuları arasına ilerleyen infiltratif görünüm nedeniyle adenokarsinom, berrak sitoplazmalı

hobnail hücreler ile berrak hücreli karsinom, nadiren de değişici epitel karsinomu varyantları ile karışabilir. Tek sıralı adenoid yapılarda mitoz ve nükleer pleomorfizmin dikkat çekici olmaması malignitelerden ayırıcı tanıya yardımcıdır. Değişici epitel karsinomunun "nested" varyantından ayırıcı tanıya tek sıralı hücre dizilimi önemlidir. Nadiren nefrojenik adenom solid varyantının ayırıcı tanısında sorun yaşanabilir. Ayırıcı tanıya tanımlanan olguların birinde "nested"değişici epitel karsinomu ayırıcı tanısı gerekmiştir. "Nested" yapıların dış tabakasındaki hücrelerin değişici epitel hücre karakteri ve bazal membranla çevrili olmayışının değişici epitel karsinomu lehine yorumlanması gerektiği belirtilmektedir (15,16). Söz konusu olgu Von Brunn adaları ve solid alanlara eşlik eden küçük tübüller yapılar, yer yer izlenen bazal membranlar nedeniyle nefrojenik adenom lehine değerlendirilmiştir. Mitoz saptanmamıştır. Berrak hücreli karsinomdan ayırıcı tanısında MIB-1 gibi proliferasyon belirleyicileri yararlı olabilir (16-18). Nefrojenik adenomda MIB-1 pozitifitesi berrak hücreli karsinoma göre daha düşüktür. Ayırıcı tanı zorluğunun en sık berrak hücreli karsinom ile benzerliğinden dolayı yaşandığı belirtilmektedir. Olgularımızda berrak hücreli alanlar bulunmamaktaydı ve ayırıcı tanı zorluğu yaşamadık. Nükleer pleomorfizimli olan olguda prostat spesifik antijene karşı antikolar kullanılarak, immunhistokimya ile ayırıcı tanıya yararlanıldı.

Nefrojenik adenom tanısı alan üç olgudan birinde müsinöz adenokarsinom, diğerlerinde de değişici epitel karsinomu ve glandüler differansiyasyon saptanmıştır. Nefrojenik adenom tanısı öncesinde tümörler olmasına rağmen takiplerde tümör sıklığında artış belirtilmemektedir. Yazarlarda metaplazik epitelin karsinojenik potansiyeli olduğunu düşünmemektedir (1-3). Olguların son biyopsilerinden sonraki yaklaşık bir yıllık izlem süresinde tümör veya yeni rekürrens saptamadık.

Ürotelial epitelin ve tümörlerinin çok yönlü differansiyasyon özelliği bilinmektedir. Nefrojenik adenom da bu çok yönlü differansiyasyon özelliğini yansıtan ilginç bir lezyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Benign olan bu lezyonun bilinmesi ve malign tümörlere benzemesi nedeniyle ayırıcı tanıya akılda tutulması gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Ford TF, Watson GM, Cameron KM. Adenomatous metaplasia (nephrogenic adenoma) of urothelium: an analysis of 70 cases. Br J Urol 1985;57:427-433.
2. Young RH, Scully RE: Nephrogenic adenoma. A report of 15 cases, review of the literature, and comparison with clear cell adenocarcinoma of the urinary tract. Am J Surg Pathol 1986; 10:268-275.
3. McIntire TL, Soloway MS, Murphy W M. Nephrogenic adenoma. Urology 1987;29:237-241.
4. Navarre RJ, Loening SA, Narayana A, Culp DA. Nephrogenic adenoma: a report of nine cases and review of the literature. J Urol 1982;127:775-779.
5. Oliva E, Young RH. Nephrogenic adenoma of the urinary tract: a review of the microscopic appearance of 80 cases with emphasis on unusual features. Mod Pathol 1995;8:722-30

6. Peeker R, Aldenborg F, Fail M. Nephrogenic adenoma-a study with special reference to clinical presentation. *Br J Urol* 1997;80:539-42
7. Molland EA, Trott PA, Paris MI, Blandy JP. Nephrogenic adenoma: a form of adenomatous metaplasia of the bladder: a clinical and electron microscopical study. *Br J Urol* 1976;48:453-462.
8. Gonzalez JA, Watts JC, Alderson TP. Nephrogenic adenoma of the bladder: report of 10 cases. *J Urol* 1988; 139:45-7
9. Stilment MM, Sivoky MB. Nephrogenic adenoma associated with intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment: a report of two cases. *J Urol* 1986;135:359-361.
10. Baghavan BS, Tiamson EM, Wenk RE, et al. Nephrogenic adenoma of the urinary bladder and urethra. *Hum Pathol* 1981;12:907-916.
11. Satodate R, Koike H, Sasou S, Ohori T, Nagare Y. Nephrogenic adenoma of the ureter. *J Urol* 1984;131:332-334.
12. Blacklock ARE, Geddes JR, Black JW. Mucinous and squamous metaplasia of the renal pelvis. *J Urol* 1983;130:544-545.
13. Peterson LJ, Matsumoto LM. Nephrogenic adenoma in urethral diverticulum. *Urology* 1978;11:193-195.
14. Banyai-Falger S, Maier U, Susani M, et al. High incidence of nephrogenic adenoma of the bladder after renal transplantation. *Transplantation* 1998;65:511-4.
15. Young RH, Oliva E. Transitional cell carcinomas of the urinary bladder that may be underdiagnosed. A report of four invasive cases exemplifying the homology between neoplastic and non-neoplastic transitional cell lesions. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1448-54.
16. Young RH. Pseudoneoplastic lesions of the urinary bladder and urethra: a selective review with emphasis on recent information. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:133-46.
17. Eble JN, Young RH. Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:98-108.
18. Gilcrease MZ, Delgado R, Vuitich F, Albores-Saavedra J. Clear cell adenocarcinoma and nephrogenic adenoma of the urethra and urinary bladder: a histopathologic and immunohistochemical comparison. *Hum Pathol* 1998;29:1451-6.
19. Heidenreich A, Zirbes TK, Wolter S, Engelmann UH. Nephrogenic adenoma: A rare bladder tumor in children. *Eur Urol* 1999;36:348-53.
20. Pycha A, Mian C, Reiter WJ, et al. Nephrogenic adenoma in renal transplant recipients: a truly benign lesion? *Urology* 1998;52:756-61.
21. Tse V, Khadra M, Eisinger D, et al. Nephrogenic adenoma of the bladder in renal transplant and non-renal transplant patients: a review of 22 cases. *Urology* 1997 ;50:690-6-