

Rapidly Progresif Glomerülonefrit Öntanısıyla Renal Biyopsi Yapılan 35 Olgunun Analizi

THE ANALYSIS OF 35 CASES WHO UNDERWENT RENAL BIOPSY WITH THE PROBABLE DIAGNOSIS OF RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS

Mustafa GÜLLÜLÜ*, Alpaslan ERSOY**, İsmail ASLANHAN***, Şafak GÜÇER****, Mahmut YAVUZ*, Kamil DİLEK*****, Gülaydan FİLİZ*****, Keriman TINAZTEPE*****, Mustafa YURTKURAN*****

* Doç.Dr., Uludağ Üniversitesi Nefroloji BD,
** Uz.Dr., Uludağ Üniversitesi Nefroloji BD,
*** Araş.Gör.Dr., Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları AD,
**** Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Nefropatoloji BD,
***** Prof.Dr., Uludağ Üniversitesi Nefroloji BD, BURSA
***** Uz.Dr. Uludağ Üniversitesi Patoloji AD,
***** Prof.Dr., Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Nefropatoloji BD, ANKARA

Özet

Amaç: Hızlı ilerleyen glomerülonefrit tanısının erken konulması oldukça önemlidir. Bu çalışmada hızlı ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı ile merkezimize sevk edilen ve biyopsi endikasyonu konularak biyopsi yapılan 35 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Materyel ve Metod: 1986-2000 yılları arasında hızlı böbrek fonksiyon kaybı nedeni ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji kliniğine yatırılan 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Hızlı progresif seyir nedeniyle tüm olgulara renal biyopsi yapıldı.

Bulgular: Biyopsi örneklerinin değerlendirilmesinde 25 olguda kresentik glomerülonefrit, 10'unda kronik glomerülopatinin akut alevlenmesi saptandı. Kronik glomerülopatili 10 olgunun 7'sinde proliferatif tip diffüz glomerüloskleroz vardı. Kresentik glomerülonefritli olgularda glomerüllerin en az %50'si kresent içeriyordu. Işık ve immunofloresan mikroskopi bulgularına göre 3 grup oluşturuldu. Grup I: C3 var veya yok, lineer IgG birikimi olan olgular, Grup II; immunglobulin ve komplemanın granüler birikim gösterdiği olgular, Grup III; immunglobulin ve kompleman negatif veya sadece lokalize pozitif floresan bulgular içeren olgular. Grup II'deki 3 olguda immun kompleks hastalığı özellikleri vardı. Ama ışık mikroskopisi ve immunofloresan bulgular ve klinik-laboratuvar verileri etiyolojiji aydınlatmada yeterli değildi. Grup III'deki 7 olgunun, 3'ünde p-ANCA, 3'ünde ise c-ANCA pozitifliği.

Sonuç: Bu retrospektif analizde rapidly progresif glomerülonefrit (RPGN) ön tanısıyla biyopsiye giden olguların %28.6'sının kronik glomerülopatinin akut alevlenmesi, %71.4'ünün ise kresentik glomerülonefrit olduğunu saptadık. Sonuç olarak RPGN tanısını doğrulamak ve hastayı irreversibl dönemden önce tedavi etmek, ayrıca kronik glomerulopatilerin akut alevlenmesinde gereksiz yoğun immunosupressif tedaviden kaçınmak için erken dönemde biyopsi yapılması uygundur.

Anahtar Kelimeler: Kresentik glomerülonefrit,
Hastalık progresyonu

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:245-248

Geliş Tarihi: 14.08.2000

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa GÜLLÜLÜ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji BD, 16059, Görükle, Bursa/TÜRKİYE

Summary

Purpose: It's very necessary to diagnose a rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) case as soon as possible. In this study, we evaluated retrospectively 35 patients who were referred to our center due to the progressive loss in renal functions and put forward the diagnosis with biopsy in whom indicated.

Materials and Methods: 35 patients who were hospitalized in Uludağ University Medical Faculty Nephrology Clinic due to rapid renal function loss between 1986 to 2000 years were included into the study. All cases underwent renal biopsy because of the rapid progression.

Result: In the evaluation of the biopsy specimens crescentic glomerulonephritis was detected in 25 cases, and acute exacerbations of chronic glomerulopathy in 10. Seven of 10 cases with chronic glomerulopathy had proliferative type of diffuse glomerulosclerosis. In all cases with crescentic glomerulonephritis, at least 50 percent of the glomeruli contained crescents. They were divided into three groups according to immunofluorescence staining: group I with linear deposition for IgG with or without C3, group II with granular depositions for immunglobulins and complements, and group III with negative or only localized positive fluorescence for immunglobulins and complements. 3 cases in group II had the features of immune complex disease. But the light microscopic and immunofluorescence findings and clinical-laboratory datas of these 3 cases were not sufficient to provide their diagnosis. Among 7 cases in group III, 3 had p-ANCA positivity and 3 had c-ANCA positivity.

Conclusion: In this retrospective analysis, we detected that 28.6% of the patients who were assumed to have RPGN had acute attack of chronic glomerulopathies, 71.4% had crescentic glomerulonephritis. As a result, biopsy is indicated in the early period of the disease in order to verify the diagnosis, prevent acute exacerbations and unnecessary intensive immunosuppressive treatment and treat the patients before the irreversible period is reached.

Key Words: Crescentic glomerulonephritis,
Disease progression

T Klin J Med Sci 2001, 21:245-248

Rapidly progresif glomerülo nefrit (RPGN) veya kresentik glomerülo nefrit terimi; böbrek fonksiyonunun normal değerlerden, 3 ay veya daha kısa sürede en az %50 glomerül filtrasyon hızı düşüşü olacak şekilde, hızlı bir bozulmaya gidış göstermesini ifade eder ve biyopside glomerüllerin yarısından fazlasında yaygın kresent oluşumu görülür (1-3). RPGN'in tedavisinin başarısında erken tedavi önemlidir (4). Bunun içinde RPGN'in akut başlangıçlı ve benzer idrar bulguları gösteren diğer renal yetmezlik nedenlerinden ayırt edilmesi gerekir (5). RPGN'in çeşitli tiplerinin klinik bulguları ve ışık mikroskopisindeki histolojik bulguları birbirine benzetmesine rağmen altta yatan bir sebep varsa bunun tespiti, prognoz ve optimal tedavinin tayini bakımından önem taşımaktadır (6). Klinik ve laboratuvar bulgular ayırt edici tanıda yararlı olabilir ama glomerülo nefritin (GN) tiplerini evrelendirmede en önemli metod renal biyopsi ile histolojik doku analizinin yapılmasıdır (4). Tedavi edilmediğinde çoğu olguda birkaç hafta ya da ayda son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (6). Bu çalışmada, kliniğimizde hızlı seyirli GN ön tanısı ile renal biyopsi yapılan olguların retrospektif analizi yapıldı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, 1986-2000 yılları arasında daha önce böbrek hastalığı öyküsü olmayan ve hızlı böbrek fonksiyon kaybı nedeni ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji BD kliniğine yatırılan ortalama yaşları 32 ± 17 yıl olan 19 erkek, 16 kadın toplam 35 hastayı kapsamaktadır.

Tüm olgularda günlük proteinüri, proteinüri selektivitesi, tam idrar analizi, tam kan sayımı, periferik kan yayması, serum üre, kreatinin, ürik asit, total protein, albumin, protein elektroforezi, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol düzeyleri ve kreatinin klerensi ölçümleri yapıldı. Akciğer grafileri çekildi. Antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA), antiglomerül bazal membran antikor (anti-GBM antikor), antinükleer antikor (ANA), anti double strain antikor (anti-dsDNA), hepatit B ve C serolojisi, kriyoglobulinler, C3, C4, IgG, A ve M düzeyleri bakıldı. Böbrek biyopsileri ultrason eşliğinde perkütan olarak tru-cut biyopsi iğneleri kullanılarak yapıldı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefropatoloji Ünitesinde ve UÜTF Patoloji AD'da değerlendirildi. 10 glomerülden daha az glomerül içerenler yetersiz olarak kabul edildi. RPGN tanısı, ışık ve immunfloresan mikroskopik bulgularla konuldu. Glomerüllerin %50'sinden fazlasında kresent oluşumu bulunan olgular kresentik GN olarak kabul edildi (Şekil 1 ve 2). Işık ve immunfloresan mikroskopik bulgulara göre olgular 3 gruba ayrıldılar. C3 var veya yok lineer IgG birikimi olan olgular Grup I'e; immunglobulin ve kompleman granüler birikimli olgular Grup II'ye; ve immunglobulin ve kompleman için sadece negatif veya lokalize pozitif floresan bulgular içeren olgular Grup III'e alındılar.

İstatistiksel analiz; tek yönlü nonparametrik varyans analizi (Kruskal-Wallis) ile yapıldı.

Bulgular

Biyopsi yapılan 35 olgunun 10'u (6 erkek, 4 kadın) akut hecme gösteren kronik glomerülopatiydi (ortalama yaşları 37 ± 16 yıl). On olgunun 7'sinde diffüz proliferatif glomerüloskleroz mevcuttu. 2'si lupus nefriti, 3'ü IgA nefropatisi ve 2'si membranoproliferatif GN idi. Kalan 3 diffüz skleroze glomerülopatili olgunun primer hastalıkları tespit edilemedi. Bu 10 olgunun ve kresentik GN'li 25 olgunun ortalama serum üre, kreatinin düzeyleri, kreatinin klerensleri ve günlük proteinürileri Tablo 1'de sunulmuştur. Bu parametreler birbirleriyle karşılaştırıldığında 4 grup arasında da anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

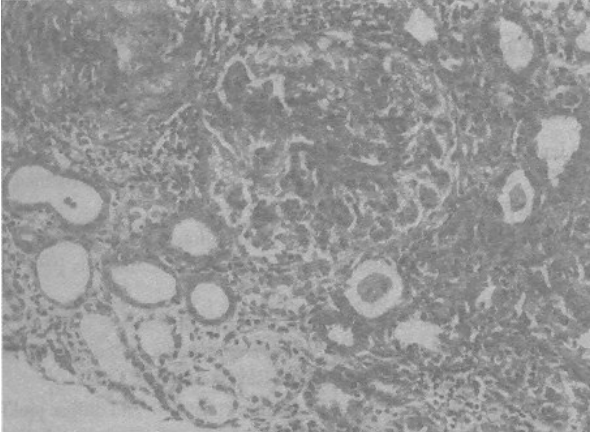
Kresentik GN'li 25 olgunun tümünün renal biyopsilerinde glomerüller en az %50 kresent içeriyordu. Işık ve immunfloresan mikroskopik bulgulara göre 2 erkek olgu (ortalama yaşları 26 ± 12 yıl) Grup I'de; immunglobulin ve kompleman birikimli 16 olgu (7 erkek/ 9 kadın, ortalama yaşları 23 ± 10 yıl) Grup II'de; ve 7 olgu (4 erkek/ 3 kadın, ortalama yaşları 43 ± 18 yıl) Grup III'de yer aldılar. Her üç grupta yer alan olguların primer tanıları Tablo 1'de sunulmuştur. Tüm olgularımızda hematüri tespit edildi. Grup II'deki olguların 6'sında, Grup III'deki olguların 1'inde hipertansiyon mevcuttu. Ayrıca, Grup III'deki 7 olgudan 3'ünde p-ANCA pozitif ve 3'ünde c-ANCA pozitif. Proteinüri düzeyi Grup I'deki 2, Grup II'deki 9 ve Grup III'deki 7 olguda nefritik, diğerlerinde ise nefrotik düzeylerdeydi.

RPGN varsayılan hastaların %28.6'sı kronik glomerülopati akut atağı idi. %71.4'ü ise kresentik GN'ti. Bu olguların %8'i tip I, %64'ü tip II ve %28'i tip III idi.

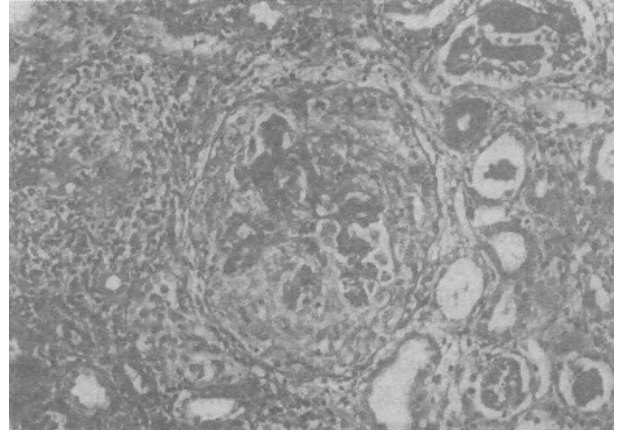
Tartışma

Hızlı seyirli ve prognozunun zamanında tedavi edilmediği takdirde iyi olmaması nedeniyle kresentik GN'te hasara yol açan immunopatogenetik mekanizmalar son yıllarda araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Son çalışmalar, kresentik GN gelişimi için T helper tip 1 hücrelerinin (Th1) nefritojenik bir immun cevabı başlatması ve sürdürmesinin, Th1'in indüklediği lenfokinlerin ve proinflamatuvar monokinlerin artışının, adezyon moleküllerinin, kemokinlerin ve Fc reseptörlerinin (FcR) tutulumunun gerekli olduğunu göstermektedir (7).

RPGN'li olgularda mikroskopik histopatolojik incelemelerde anti-GBM aracılıklı olgularda lineer tarzda immunglobulin birikimi (%20) ve immun kompleks aracılıklı olgularda granüler tarzda immunglobulin ve kompleman birikimi (%30-40) görülmektedir. ANCA birliktelikli GN'lerde ise tutulan glomerüllerde immun birikim nadirdir veya hiç gözükmemektedir (Pauçi-immun, %40-50) (4,6,8). Johns Hopkins hastanesinden bildirilen kresentik GN'li 38 olgunun 4'ü Grup I, 19'u Grup II ve 15'i ise Grup III'deydi (9). North Carolina Üniversitesi Nefropatoloji laboratuvarında değerlendirilen 3000 ardışık nontransplant renal biyopsinin sadece 195'inde (%6.5) %50'nin üzerinde



Şekil 1. Glomerülde sellüler kresent oluşumu ve kapiller yumaktaki fibrin materyal birikimi (HEx200).



Şekil 2. Kapiller yumakta sellüler kresent olutumu (PASx200).

Tablo 1. Her üç grupta yer alan olguların klinik özellikleri ve tanıları

	Grup I n: 2	Grup II n: 16	Grup III n: 7	non-RPGN n:10
Serum üre, mg/dl	283 ± 46	182 ± 78	180 ± 69	174 ± 84
Serum kreatinin, mg/dl	15.5 ± 2.1	5.8 ± 4.3	7.1 ± 2	9.5 ± 5.2
Kreatinin klerensi, ml/dk	9.5 ± 2.1	17 ± 11	7.7 ± 5.9	9 ± 7.6
Proteinüri, gr/gün	2.7 ± 0.4	3.6 ± 3.2	2.5 ± 0.9	2.7 ± 2.2
Etiyoloji				
Goodpasture S.	1	-	-	-
Anti-GBM nefriti	1	-	-	-
IgA nefropatisi	-	5	-	3
Lupus Nefriti	-	3	-	2
MPGN	-	3	-	2
APSGN	-	2	-	-
Mikroskopik Polianjiit	-	-	4	-
Wegener G.	-	-	3	-
Andiferansiye	-	3	-	3

kresent mevcuttu (10). Bunların %11'i Grup I, %29'u Grup II ve %61'i Grup III olarak değerlendirilmişlerdi. Pauci-immun olgularda ANCA bakılanların %91'inde pozitiflik saptanmıştı (44 p-ANCA, 26 c-ANCA). Kresentik GN patogenezinde ANCA'nın rolü tam aydınlatılmamıştır. Dolaşan ANCA ile sitokinlerle uyarılmış nötrofil ve monositlerin yüzeylerinde belirlenen proteinaz 3 veya myeloperoksidaz gibi ANCA antijenlerinin etkileştiğini telkin eden deneysel bulgular vardır (6). Bizimde Grup III'deki olgularımızın %85.7'sinde ANCA pozitifliği.

Renal biyopsilerin %2-7'si RPGN tanısını almaktadır (8). Yaklaşık 15 yıllık dönemde kliniğimizde yapılan renal biyopsilerde ise bu oran %2.5 olarak gerçekleşti. Bunların dökümünde Grup I'deki olgularımızın biri akciğer hemorajili Goodpasture sendromu ve diğeri akciğer hemorajisiz anti-GBM GN'i idi. Grup II'dekilerin beşi IgA nefropatisi, üçü lupus nefriti, üçü membranoproliferatif GN ve ikisi akut postenfeksiyöz GN'ti. Diğer üç olgu immun kompleks

hastalığı özelliklerine sahip ancak ışık ve immunfloresan mikroskopik bulguları ve klinik-laboratuvar verileri ile ayırt edici tanıları yapılamadı. Grup III'de dört olgu mikroskopik polianjiit ve üç olgu Wegener Granulomatozu kliniğine sahiptiler.

RPGN ortalama 50 yaşlarında ve erkeklerde siktir ve genellikle sinsi başlangıçlıdır. İnsidensi bir milyon kişide yılda 7 olgu olarak tahmin edilmektedir (11). Ödem, hipertansiyon ve idrar miktarında azalma yaygındır (4,8). Bazı hastalarda başlangıç akut GN'e benzer şekilde akut olabildiği gibi, özellikle sistemik inflamatuvar hastalıklarla ilgili olanlarda bazen halsizlik, ateş, gece terlemeleri ve artralji gibi belirtiler görülebilir. İdrar analizinde dismorfik eritrositüri, eritrosit silendirüri ve genellikle değişen derecelerde proteinüri izlenir (4-6,8). Bizim olgularımızda erkek/kadın oranı 1.08 ve ortalama yaş 30 yıldır. Hipertansiyon oranımız %28 idi. Sadece 7 olgumuzda proteinüri nefrotik sınırlardaydı.

RPGN'in akut interstisyel nefrit, bilateral renal ven trombozu, akut tübüler nekroz, nefrotik sendroma akut böbrek yetmezliğinin eklenmesi, trombotik mikroanjyopatiler (hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, postpartum renal yetmezlik, progresif sistemik skleroz ve malign hipertansiyon), akut aterosklerotik renal yetmezlik ve diffüz proliferatif GN gibi benzer şekilde böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulmayla seyreden hastalıklardan ayırımı çoğunlukla biyopsiyle mümkün olabilir (4-6). Diffüz endokapiller proliferatif GN kresentik oluşumunun olmadığı, başlangıçta ağır renal disfonksiyon ile seyreden ama sıklıkla iyileşen uzun dönemde iyi prognozlu bir antitedir. Kresentik GN ile başlangıç klinik prezantasyonları benzer olabilir. Diffüz proliferatif GN'in bilinen nedenlerinden bazıları postenfeksiyöz, diffüz proliferatif lupus nefriti, Henoch-Schöenlein purpurası ve IgA nefropatisidir (4). RPGN ön tanısıyla renal biyopsi yaptığımız 10 olguda kronik glomerülopatinin akut hecmesi mevcuttu. Daha önceye ait üremi anamnezleri olmaması ve hastalıklarının teşhis edilmemiş olması bize hızlı seyirli GN'i düşündürdü. 7'sine diffüz proliferatif glomerülo-skleroz (2'si lupus nefriti, 3'ü IgA nefropatisi ve 2'si membranoproliferatif GN) ve 3'üne ise diffüz skleroze glomerülopati tanısı koyduk.

Sonuç olarak, daha önceye ait böbrek hastalığı öyküsü olmayan, yeni tespit edilmiş böbrek fonksiyon kaybı olan hastalarda hızlı seyirli glomerülopatiyi ayırıcı tanılar içinde yer almalı, erken tanı ve tedavinin hastaların bozulmuş böbrek fonksiyonlarını düzeltebileceği unutulmamalıdır. Etiyolojiye göre en uygun tedavi seçeneğine karar verilme-

si mümkün olduğundan dolayı böyle olgularda renal biyopsiden kaçınılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jennette JC, Falk RJ. Crescentic glomerulonephritis. In: Massry SG, Glassock RJ, eds. Textbook of Nephrology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 742-6.
2. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. Am J Kidney Dis 1988; 11: 449-64.
3. Jennette JC. Crescentic glomerulonephritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, eds. Heptinstall's Pathology of the Kidney. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 625-56.
4. Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. Kidney Int 1999; 55(suppl.70): 33-40.
5. Jennette JC, Falk RJ. Diagnosis and management of glomerulonephritis and vasculitis presenting as acute renal failure. Med Clin North Am 1990; 74: 893-908.
6. Vural A. Kresentik glomerülopatiyi. Arık N, Sungur C, ed. Primer Glomerüler Hastalıklar. İstanbul: Format Matbaa-cılık, 1998: 85-90.
7. Tipping PG, Kitching AR, Cunningham MA, Holdsworth SR. Immunopathogenesis of crescentic glomerulonephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens 1999; 8: 281-6.
8. Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Primary glomerulopathy. In: Brenner BM, ed. The Kidney. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1263-1349.
9. Heptinstall RH. Crescentic glomerulonephritis. In: Heptinstall RH, ed. Pathology of The Kidney. Boston: Little, Brown and Company, 1992: 627-75.
10. Andrassy K, Kuster S, Waldherr R, Ritz E. Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course. Nephron 1991; 59: 206-12.