

Kresantik Glomerülonefrit ve C4d Pozitifliği ile Seyreden Bir IgA Nefropatisi Olgusu

An IgA Nephropathy Case with Crescentic Glomerulonephritis and C4d Positivity: Case Report

Dr. Alirıza ÜNSAL,^a
Dr. Mehmet TANRISEV,^b
Dr. Esra BALCI,^a
Dr. Funda TAŞLI^c

^aİç Hastalıkları Kliniği,
^bNefroloji Kliniği,
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^cPatoloji Kliniği,
İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 15.02.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 19.04.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Alirıza ÜNSAL
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
aliriza.unsal@hotmail.com

ÖZET IgA nefropatisi dünyadaki en sık primer glomerül hastalığıdır. Bu hastalık klinik ve histopatolojik özellikleri bakımından büyük değişkenlikler gösterebilir. Klinik özellikleri asemptomatik hematuriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar değişebilir. Sıklıkla mikroskobik hematüri, tekrarlayan makroskopi atakları veya spontan düzelen akut böbrek yetmezliği şeklinde gelişir. Mevcut klinik, ileride son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Karakteristik patolojik bulgular, immün florasan incelemede gözlenen glomerüller mezenseyal IgA ve kompleman C3 depolanmasıdır. Işık mikroskopisi ile görüntüleme değişim genelde beklenmemekle birlikte kapiller hasara bağlı kresantik form segmental nekrotizan lezyonlar az sayıda hastada tanımlanmıştır. Kliniğimize akut renal yetmezlik, hipertansiyon, mikroskobik hematüri, kol ve bacaklarda ağrı nedeniyle yatırılan ve renal iğne biyopsisi ile kresantik IgA nefropatisi tanısı konulan olgu, literatürde nadir bildirilmesi nedeniyle sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Glomerülonefrit, IGA; glomerülonefrit

ABSTRACT IgA nephropathy, the most common form of primary glomerular disease in the world is highly variable, both clinically and pathologically. Clinical features range from asymptomatic hematuria to rapidly progressive glomerulonephritis. IgA nephropathy is most often associated with microscopic hematuria or recurrent macroscopic hematuria and spontaneously resolving acute renal failure can occur. The condition can sometimes lead to chronic kidney disease as well. The characteristic pathologic findings by immunofluorescence microscopy of granular deposits of IgA and complement 3 in the glomerular mesangium and little or no change by light microscopy, a few patients have segmental necrotizing lesions with crescent formation due to extensive disruption of the capillaries. The case which was follows up our clinic as acute renal failure, hypertension, microscopic hematuria, pain arms and legs had a diagnosis of crescentic form IgA nephropathy by renal needle biopsy is presented in this article because of its rareness in the literature.

Key Words: Glomerulonephritis, IGA; glomerulonephritis

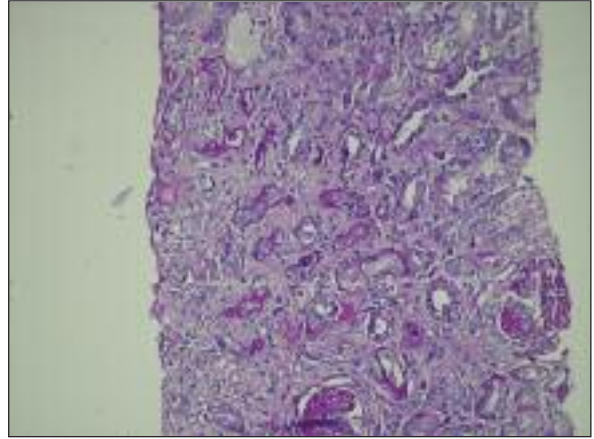
Türkiye Klinikleri J Nephrol 2011;6(2):73-6

Tüm dünyada glomerülonefritlerin en yaygın nedeni olan IgA nefropatisi, 1968 yılında ilk kez Berger tarafından böbrek mezenseyumunda IgA ve C3 birikimleri ile karakterize bir glomerülopati olarak tanımlanmıştır.¹ Glomerülde gözlenen histopatolojik değişiklikler farklılık gösterebilir. Bu, kliniğe asemptomatik hematuriden, hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar değişen bulgular ile yansyabilir.

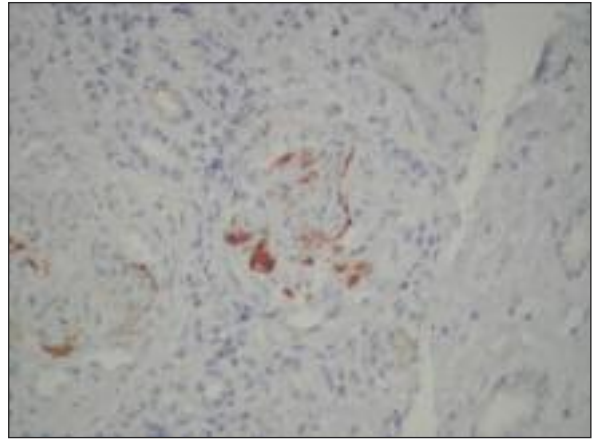
OLGU SUNUMU

Son 7 gündür olan bacaklarda başlayıp kollara ve sırtta yayılan ağrı nedeniyle kliniğimize başvuran 25 yaşındaki erkek olgunun fizik muayenesinde; TA:150/100 mmHg, Nb: 80/dk, ateş 36.7°C, solunum sayısı 26/dk idi. Genel durumu iyi, fizik muayene olağandı. Laboratuvar tetkiklerinde; ESR: 87 mm/saat, CRP: 7.26 mg/dL, Hb: 10.3 g/dL, Htc: %31, WBC: 8.9 K/uL, PLT: 290.000 K/uL, üre: 75 mg/dL, kreatinin: 4.9 mg/dL, Ca: 8.1 mg/dL, Fosfor: 5.4 mg/dL, Na: 139mg/dL, K:4.7 mg/dL, idrar dansitesi > 1030, idrarda; eritrosit (3+), protein (3+)’di. Göz dibi muayenesinde; bilateral görme tam idi, grade 1 hipertansif retinopati bulguları dışında fundus patolojisine rastlanmadı. Renal USG’de böbrek boyut ve parankim kalınlığı normal, böbrek ekojenitesi grade 0-1 artmış olarak rapor edildi. Hasta, bu bulgularla akut renal yetmezlik ve hipertansiyon ön tanıları ile dahiliye servisine yatırıldı.

Olgunun erkek olması hipertansiyon ve mikroskobik hematürisinin saptanması nedeniyle, ayırıcı tanıda öncelikle hızlı ilerleyen glomerülonefrit düşünülerek böbrek biyopsisi yapıldı. Hastaya 5 mg amlodipin başlandı, diürez 500-1000 cc/gün civarındaydı. Hastanın diürezi giderek azaldı ve üre kreatinin değerleri (üre: 84 mg/dL, kreatinin: 6.1 mg/dL) 4. gün sonunda artış gösterdi. Bunun üzerine hastaya hemodiyaliz tedavisi uygulandı. Renal biyopsi materyalinin IF tetkikinde; fibrinojen(-), IgG(-), IgA(++), IgM(-), C3(+/-), C1q(-), Kappa (-) ve Lambda (+) gözlemlendi. Biyopsi materyalinin histolojik ve histokimyasal (HE, PAS, MT, MS, Kongo red) incelemesi sonucu; “izlenen yaklaşık 13 glomerülün 1’i global sklerotik, 6 glomerülde selüler kresent, 1 glomerülde fibröz kresent varlığı izlendi (Resim 1, 2). Diğer glomerüllerde hafif hücre artımı ve mezansyal matriks artışı mevcut, interstisiyumda hafif fibrozis ve yangısal mononükleer hücre infiltrasyonu mevcut, tübüler yapılarda yer yer atrofi dikkat çekmekte ve izlenen damar yapıları olağan. Histolojik ve IF bulguları eşliğinde olgunun “öncelikle Henoch Schönlein vaskülitisi açısından araştırılması, bu olasılık ekarte edildiği takdirde olgu IgA nefropatisi olarak kabul edilebilir” şeklinde yorumlandı. Bunun üzerine pulse 1g/gün kor-



RESİM 1: Kresentik glomerül, global skleroz ve minimal tübuler atrofi [Periodik asid schiff (PAS), X200].



RESİM 2: Glomerüllerde fokal mezansyal C4d (+)’liği (İmmünohistokimya C4d, X200).

tikosteroid tedavisi uygulandı. Üç gün pulse tedavi sonrası 1 mg/kg/gün idame tedaviye geçildi. Siklofosamid 1000 mg/gün uygulanarak hastaya eş zamanlı plazmaferez yapıldı. Dört gün üst üste plazmaferez yapıldıktan sonra, gün aşırı bir hafta ve sonrasında haftada iki gün olmak üzere toplam 15 gün plazmaferez uygulandı. İdame kortikosteroid tedavi ile izlenen hastanın idrar çıkışı artarak 2500 cc/gün’e ulaştı. Hasta, 4 kez hemodiyaliz sonrası diyalizsiz izleme alındı. Bu dönemde ayırıcı tanıya yönelik testler tamamlandı. ASO, RF, ANA, p-ANCA, c-ANCA, anti-dsDNA, anti-GBM, hepatit testleri negatif, kompleman düzeyleri normal sınırlarda tespit edildi. Başlangıçta 8 g/gün proteinüri tedavi sonrası 1.5 g/gün’e geriledi. Üre: 248 mg/dL, kreatinin: 4.3 mg/dL olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

IgA nefropatisi, genellikle yavaş seyirli bir hastalıktır.² Fakat tanı konulduktan sonra olguların %15'i 10 yılda, %20'si 20 yılda kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. IgA nefropatisinin etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Karakteristik patofizyolojik bulgular (glomerüler mezenşiumdaki IgA ve C3 depolanması) hastalığın dolaşımdaki immünkompleksler tarafından kompleman kaskadının aktivasyonu sonucu geliştiğini desteklemektedir.^{3,4} IgA antikorları kompleman sistemini klasik yoldan aktive edemezken, çalışmalar alternatif yoldan aktive edebildiğini göstermektedir.⁵ Yine son yapılan çalışmalarda kompleman kaskadının lektin yolu ile aktivasyonu sonucu gelişen IgA nefropatisinin daha ciddi klinik ile prezente olduğu gösterilmiş ve glomerüler depositlerin C4d boyanması lektin yol aktivasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.⁵ Bu nedenle C4d boyanan biyopsi örneklerinde son dönem böbrek yetmezliğine gidişin daha hızlı olduğu gösterilmiştir.^{4,5} Glomerüler mezenşiumda depolanan IgA subtipi, mukozal immün sistemden köken alan polimerik IgA1'dir.⁶ Sitokinlerin de IgA nefropatisi patogenezinde IgA üretimini artırarak rol oynayabileceği öne sürülmektedir.⁷ IgA nefropatisinde, kemik iliğinde IgA üretiminin arttığı konusunda genel fikir birliği vardır.^{7,8} Mezenşiumdaki IgA'lar muhtemelen dolaşımdan kaynaklanıyor. Bu hipotez, IgA nefropatili renal transplant alıcılarındaki yüksek rekürrens ve IgA nefropatili vericiden böbrek nakli olan hastalarda IgA depositlerinin kaybolması ile desteklenmektedir.⁹ IgA nefropatili hastaların yarısında serum IgA seviyesi artmıştır. Fakat bu artış hastalığın patogenezinde rol oynamaz. Önemli derecede artmış IgA seviyeleri, IgA nefropatisi olmayan AIDS olgularında da gözlemlenir. Fakat IgA muhtemelen böbrekteki bir intrinsek defekttan ziyade, sistemik bir anormalliğe bağlı olarak depolanmaktadır.

IgA nefropatisi, Asya'da glomerüler hastalıklara bağlı yapılan biyopsilerde %40 oranında tespit edilirken, bu oran Avrupa'da %20, Amerika'da %10 civarındadır. Beyazlarda daha yaygınken siyahlarda nadirdir. Neredeyse bütün çalışmalar erkeklerde

daha sık olduğunu göstermektedir. Bu oran 2:1'den 6:1'e kadar değişmektedir. IgA nefropatisi tüm yaş gruplarında görülebilir, fakat yaşamın ikinci ve üçüncü dekadında en yaygındır. %80 hasta tanı alındığında 16-35 yaşları arasındadır. Hastalık 10 yaşın altındaki çocuklarda sık değildir.

IgA nefropatili hastaların en belirgin klinik özellikleri hematüri ve proteinürüdür. Tekrarlayan gros hematüri atakları genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu ve daha az sıklıkla gastrointestinal enfeksiyonlar ile ilişkilidir ve genellikle enfeksiyonun ilk 48-72 saati içinde ortaya çıkar. Ataklar arasında çoğu hasta mikroskobik hematüri ve proteinüri ile seyredir. %30-40 hasta asemptomatiktir ve ürinaliz sonrası proteinüri ve hematüri tespit edilebilir. Orta düzeyde bir proteinüri vardır, nefrotik düzeyler sık değildir ve sadece %5 hastada gözlenir. Nefrotik düzeyde ağır proteinürili hastalar, diffüz proliferatif glomerüler lezyonlar ve minimal değişim ile birlikte IgA depozitlerine sahiptirler. Kan basıncında yükselme, serum kreatinin artmasından önce nadir gelişir. Hipertansiyon akselere seyrederek hızla böbrek fonksiyonların bozulmasına yol açabilir.¹⁰ Kronik böbrek yetmezliği nadir gözlenir ve IgA nefropatili olgularda her yıl %1-2 oranında görülür. Böbrek yaşam süresini anlamlı olarak etkileyen faktörler başlangıç serum kreatinini, interstisyel fibroz ve glomerüloskleroz varlığı, başlangıçtaki diyastolik kan basıncı ve izlemdeki sistolik kan basıncıdır.¹¹

IgA nefropatisinin kresentik form ile prezente olması sık görülen bir durum değildir. Biz bu olgu sunumunu, kresentik glomerülo nefrit nedenlerinden birinin de IgA nefropatisi olabileceğini vurgulamak amacıyla yaptık. Bununla beraber diğer vaskülitik glomerüler hastalıklarda uygulanan pulse steroid + siklofosfamid + plazmaferez tedavisinin bu hastalıkta da uygulanabileceğini göstermek istedik. Ayrıca son yıllarda IgA nefropatili hastalarda prognozun belirleyicilerinden olan C4d boyamanın pozitif saptanması da ilgi çekiciydi. Hastamızda oral prednizolon ve 21 günde bir uygulanan siklofosfamid tedavisi ile kreatinin değerleri gerileyerek en son 3.2 mg/dL'ye ulaştı. Mevcut tedaviyi 6 aya tamamlayarak takibe almayı düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Sedat Ü. [Immunoglobulin a nephropathy]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(21):37-48.
2. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med* 1994;120(6):476-84.
3. van Es LA. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Int* 1992;41(6):1720-9.
4. Walsh M, Sar A, Lee D, Yılmaz S, Benediktsson H, Manns B, et al. Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(3):425-30.
5. Espinosa M, Ortega R, Gómez-Carrasco JM, López-Rubio F, López-Andreu M, López-Oliva MO, et al. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(3):886-91.
6. Emancipator SN. IgA nephropathy: morphologic expression and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1994;23(3):451-62.
7. Kusumoto Y, Takebayashi S, Taguchi T, Harada T, Naito S. Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese. *Clin Nephrol* 1987;28(3):118-24.
8. Emancipator SN. Immunoregulatory factors in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Int* 1990;38(6):1216-29.
9. Choi J, Cho YM, Yang WS, Park TJ, Chang JW, Park SK. Peritubular capillary C4d deposition and renal outcome in post-transplant IgA nephropathy. *Clin Transplant* 2007;21(2):159-65.
10. Shouno Y, Shimokama T, Sakemi T, Harada A, Yamaguchi M, Watanabe T. Segmental glomerular necrosis as an active index of IgA nephropathy: a study with 100 serial sections of 128 cases. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43(12): 723-9.
11. Oygur DD, Altıparmak MR, Apaydın S, Pekpak M, Ataman R, Serdengeçti K. [Survival and the factors affecting it in immunoglobulin a nephropathy]. *Turk Neph Dial Transpl* 2008; 17(1):16-25.