

## 532 BÖBREK BİYOPSİSİNDE KRESENTİK GLOMERULONEFRİT SIKLIĞI VE KLİNİK SEYRİ THE FREQUENCY AND CUNICAL OUTCOME OF CRESENTIC GLOMERULONEPHRITIS AMONG 532 RENAL BIOPSIES

Dr. Ercan Ok, Dr. Hüseyin Töz\*, Dr. Sait Şen\*, Dr. Güray Saydam\*\*, Dr. Mehmet Özkahya\*  
Dr. Mahmut Töbü\*\*, Dr. Bülent Karabulut\*\*, Dr. Gürhun Atabay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Patoloji\* ve iç Hastalıkları Anabilim Dalları\*\*

### ÖZET

Bu çalışmada, Ocak 1990 - Ocak 1996 arasında merkezimizde yapılmış 532 böbrek biyopsisi içinde, kresentik glomerülonefrit (GN) sıklığı ve bu olguların klinik seyirleri retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 23 olguda (% 4.3) kresentik GN saptandı; bunların 5' i sekonder iken, 18' i primer kresentik GN idi (2'si Tip 1, 10' u Tip 2, 6' sı Tip 3). İlk başvurularında ortalama kreatinin değeri  $7.9 \pm 4.2$  mg/dl (1.5-16.6) olan 23 olgunun, 16' sında yatışları süresinde diyaliz gereksinimi ortaya çıktı. Hastaların 16' sına pulse steroid, 4' üne pulse steroid ve oral siklofosfamid, 2' sine plazmaferez ve pulse steroid, V ine plazmaferez ve pulse siklofosfamid uygulandı. Olguların 10' unda (% 43) tedaviye başlangıçta iyi yanıt alındı. Tedaviye yanıt vermeyen olguların başlangıçtaki kreatinin değeri ve biyopsideki kresent yüzdesi, başlangıçta yanıt gösterenlerinkinden belirgin olarak daha yüksekti. Ortalama  $32 \pm 14$  aylık izlem süresi sonunda, yaşayan 20 hastanın 17' si renal replasman tedavisi almaktaydı (14' ü diyaliz, 3' U renal transplantasyon), 3' U ise stabil renal fonksiyonlarla poliklinik izlemindeydi.

**Anahtar Kelimeler:** Kresentik glomerülonefrit, tedavi, prognoz

### GİRİŞ

"Kresentik glomerülonefrit" (GN) glomeriiler Bowman kapsülündeki epitelyal hücrelerin proliferasyonu, başta monosit-makrofajlar olmak üzere T lenfositlerinin infiltrasyonuyla birlikte gider. Renal vaskülit, glomerüler nekroz, endokapiller lezyonlar birlikte bulunabilir (1). Klinik yansıma, genellikle renal fonksiyonlarda hızlı bir bozulmadır; bu durumda, bu klinikopatolojik antite "hızlı ilerleyen glomerülonefrit" olarak isimlendirilir. Tedavi edilmezse çoğu kez gün,

### SUMMARY

In this study, the frequency of crescentic glomerulonephritis (GN) and the clinical outcome of the patients with crescentic GN were evaluated retrospectively among 532 renal biopsies performed between January 1990 and January 1996 in our unit. Crescentic GN was determined in 23 cases (4.3%); 18 of them were primary crescentic GN (Type I in 2, Type II in 10, Type III in 6), while 5 were secondary crescentic GN. Sixteen of 23 patients whose mean creatinin levels were  $7.9 \pm 4.2$  mg/dl (1.5-16.6) at the first admission, dialysis requirement occurred during hospitalization period. Pulse steroid was applied in 16 patients, pulse steroid and oral cyclophosphamide in 4, pulse steroid and plasmapheresis in 2, plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in 1. In 10 cases (43%), initial response to the therapy was obtained, but end-stage renal disease developed in 6 of them in 1 year despite initial good response. Creatinine levels at the first examination and the percentage of crescent in the biopsies were significantly higher in the patients who do not show response to the therapy than those of the patients with initial response. At the end of follow-up period of mean  $32 \pm 14$  months, 17 of 20 surviving patients were on renal replacement therapy (14 on dialysis, 3 on renal transplantation), 3 had stable renal function.

**Key words:** Crescentic glomerulonephritis, treatment, prognosis

hafta ya da aylar içinde son dönem böbrek hastalığına yol açar (2).

Kresentik GN primer-idiopatik olabildiği gibi, çeşitli glomerül hastalıklarına (membranoproliferatif GN, IgA nefropatisi, membranöz GN) veya sistemik hastalıklara (enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus, çeşitli vaskülitler) ikincil de olabilir (1). İdiopatik kresentik GN sınıflamasında, en yaygın kullanılanı Couser ve arkadaşlarınca önerilen, immün depozisyona göre yapılmış sınıflamadır (3): Tip I - antiglomerüler

bazal membran hastalığı, Tip II - immün kompleks hastalığı, Tip III - pauci-immun. Bunların sıklıkları sırasıyla % 10-30, % 20-30, % 40-50 arasında değişmektedir (2,3,4). Düşük doz oral steroid ve antikoagulan ilaç kullanımı, son dönem böbrek hastalığına gidişi önleyememesine karşın, yüksek doz pulse metil prednizolon, başta siklofosamid olmak üzere sitotoksik ilaçlar ve plazmaferez ile, en azından başlangıçta yanıt elde edilebilmektedir (5,6).

Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen kresentik GN olgularının retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Böbrek biyopsisinde glomerüllerin % 50' den fazlasında kresent formasyonu bulunan olgular "kresentik GN" olarak tanımlandı. Buna göre, Ocak 1990-Ocak 1996 arasında böbrek biyopsisi yapılmış hastalar içinde, kresentik GN tanısı almış olanlar saptanarak klinik ve histopatolojik özellikleri, tedaviye yanıtları, klinik seyirleri açısından retrospektif olarak araştırıldı.

Diürez < 500 ml/gün "oligüri", kan basıncı > 160/90 mmHg "hipertansiyon", proteinüri > 3.5 gr/gün ve serum albumin < 3.5gr/dl varlığı "nefrotik sendrom" olarak tanımlandı.

Perkütan yolla elde olunan böbrek biyopsi materyelleri, ışık ve immunfluoresan mikroskopuyla değerlendirildi. Primer kresentik GN' ler immunfluoresan mikroskopi bulgularına göre üç tipe ayrıldı; "Tip 1": lineer immün birikim(antiglomerüler bazal membran hastalığı), "Tip 2": granüler immün birikim(immün kompleks hastalığı), "Tip 3": immün birikim yok (pauci-immun) (3).

Antiglomerüler bazal membran antikoru ve antinötrofil sitoplazmik antikor çalışılmadı.

Tedavide pulse metilprednizolon, oral prednizolon, pulse siklofosamid, oral siklofosamid ve plazmaferez tek tek ya da kombine olarak yer alıyordu. Serum kreatinininde > % 50' den fazla düşüş olması "tedaviye yanıt" olarak kabul edildi.

## SONUÇLAR

Belirtilen süreç içinde yapılan 532 böbrek biyopsi materyalinin incelenmesi sonucunda 23 olguda (% 4.3) kresentik GN saptandı. Olguların 13' ü erkek, 10' u kadın olup, ortalama yaşları 35+12 (17-59) idi. Olguların 5' i sekonder kresentik GN idi: sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodosa, Wegener granülomatosisi, IgA nefropatisi ve mikroskopik poliarteritis

(birey olgu). Onsekiz primer kresentik GN olgusunun 2' si Tip 1, 10' u Tip 2, 6' sı Tip 3 olarak değerlendirildi. Olguların kliniğe başvurularında varolan semptom ve bulguları **Tablo 1'** de verilmiştir.

**Tablo 1.** Kresentik GN olgularının kliniğe başvurusundaki semptom ve bulgular.

Semptomlar	Hasta sayısı (n: 23)	Bulgular	Hasta sayısı (n:23)	%	
Bulantı-kusma	14	60	Mikroskobik hematüri	23	100
Ödem	12	52	Proteinüri	23	100
Halsizlik	10	43	Anemi	18	78
Makroskobik hematüri	5	21	Hipoalbuminemi	17	73
Öksürük	4	17	Oligüri	16	69
Artralji	4	17	Hipertansiyon	11	47
Ateş	3	13	Nefrotik sendrom	9	39

Olguların ilk başvurularında ortalama kreatinin değeri 7.9+4.2 mg/dl (1.5-16.6) idi. Hastaneye ilk yatışlarında olguların 16' sı diyaliz gereksindi. Hastaların 16' sına pulse steroid, 4' üne pulse steroid ve oral siklofosamid, 2' sine plazmaferez ve pulse steroid(tip 1 idiopatik kresentik GN olguları), 1' ine plazmaferez ve pulse siklofosamid (Wegener granülomatosisli olgu) uygulandı. Olguların 10' unda (% 43) tedaviye iyi yanıt sağlandı; bunların 5' i tip 2 idiopatik kresentik GN, 3' ü tip 3 idiopatik kresentik GN, 1' i IgA nefropatisi ve 1' i mikroskopik poliarteritis olgusuydu. Tedavi başlangıçtaki bu olumlu yanıt karşın, bunların 6' sında daha sonra 1 yıl içinde son dönem böbrek hastalığı yerleşti. Tedaviye yanıt vermeyen grubun başlangıçtaki kreatinin değeri ve biyopsideki kresent yüzdesi, başlangıçta yanıt veren grubunkinden belirgin olarak daha yüksekti (**Tablo 2**).

**Tablo 2.** Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupların karşılaştırılması.

	Tedaviye cevap (+)	Tedaviye cevap (-)
Oligürik olgu sayısı	4	12
Başlangıçtaki kreatinin	4.05±1.5	10.8+3.1*
Kresent(%)	58.2+7.1	84.8+8.3*

\*p<0.0001

Olguların % 26' sında (6/23) tedavi sonrası enfeksiyöz komplikasyon ortaya çıktı: 3 olguda kateter enfeksiyonu (Staphylococcus aureus), 2 olguda üriner enfeksiyon(Escherichia coli, Klebsiella pneumonia), 1 olguda pnömoni (etiyojisi belirlenemedi). Yedi hastada steroide bağlı yan etkiler (Cushingoid görünüm, miyopati, mental değişiklik, diyabet mellitus,

hiperlipidemi), 1 hastada siklofosfamide bağlı lökopeni oldu. Periarteritis nodosa tanılı olguda, 2 hafta arayla her iki böbrekte de spontan ruptür gelişti ve nefrektomi yapıldı.

Son dönem böbrek hastalığı olarak kabul edilip tedavi kesilmeden önceki dönemde, 1 hasta eksitus (ventriküler aritmi nedeniyle) oldu. İlk başvurularından itibaren 1 yıl içinde, başka hasta kaybı olmadı; 1. yıl sonunda 18 olgu renal replasman tedavisi alırken, 4' ü stabil renal fonksiyonlarla poliklinik izlemindeydi. Ocak 1996 tarihinde ise 23 olgunun 20' si hayatta olup, bunların 3' ü poliklinik izleminde, 14' ü hemodiyaliz veya periton diyalizi programında idi; renal transplantasyon yapılmış 3' ü halen fonksiyone grefte sahiptiler.

### TARTIŞMA

Bizim serimizde tüm glomerulonefritlerin % 4' ü kresentik GN' dir; literatürde bildirilen oranlar da % 2-5 arasında değişmektedir (7). Kresentik GN' lerin sık görüldüğü yaş grubu 39-58, erkek/kadın oranı 2/1 olarak bildirilmektedir (7). Olgularımızın ortalama yaşı 35+12, erkek/kadın oranı 1.3' tür. İdiopatik kresentik GN tanılı hastalarımızın % 11' i Tip 1, % 56' sı Tip 2, % 33' ü Tip 3 kresentik GN dir. Bildirilen serilerde, kresentik GN' ler içinde, antiglomerüler bazal membran hastalığı sıklığı % 10-20 arasında değişmekte, geri kalanları da diğer iki tip arasında birbirine yakın şekilde dağılmaktadır (2,8).

Kresentik GN' lere hematüri ve proteinim kuraldır; nefrotik sendrom ise hastaların % 10-30' unda görülmektedir (7), bizde bu oran % 39 bulunmuştur. Uygulanan tedavi ile olguların % 43' ünde başlangıçta ilk yanıt elde edildi, literatürde ortalama % 75 olarak yer alan yanıt ile kıyaslandığında, bu görece düşük bir yanıt (2, 5, 9); bunun nedenini tam olarak bilmiyor, tanıda gecikme, yüksek kresent oranı (% 76) ya da sağaltımda yetersizlikle ilgili olabileceğini düşünüyoruz. İlk tedaviye yanıt sağlansa da kresentik GN' li olguların % 52-72' sinde 1 yıl içinde son dönem böbrek hastalığı gelişmektedir (2,8). Bizim ilk tedaviye yanıt aldığımız 10 olgumuzun 6' sı birinci yıl sonunda kronik diyaliz programına alınmıştı. Kresentik GN' de prognoz çok değişken oluşunun nedeni tedavideki farklılıklar olduğu kadar, ondan daha önce ve önemli olarak hastalık tanımında kullanılan kresent yüzdesidir. Neild ve arkadaşları (8), kresent oranı % 60-69 olanlarda renal fonksiyondaki düzelmenin % 55, kresent oranı % 100 olanlarda ise düzelme oranının

yalnızca % 15 olduğunu bildirmektedirler. Bizim tedaviye yanıt veren olgularımızın ortalama kresent oranı % 58 iken, vermeyenlerin % 84' tür.

Başlangıçtaki kreatinin değeri ve diürezin de prognostik değer taşıdığı bilinmektedir. Birinci yılda renal fonksiyon varlığı nonoligüriklerde % 79-87, oligüriklerde % 26-53 olduğu bildirilmektedir(2,8). Bizim bulgularımıza göre ise, oligüriklerin % 25' i, nonoligüriklerin % 85' i tedaviye yanıt vermiştir. Bizim olgularımızın % 69' unun oligürik, kresent varlığının da ortalama % 76 olması daha kötü prognozun nedeni olabilir

Bizim serimizde, tüm böbrek biyopsilerinin % 4' ünde kresentik GN saptanmıştır. Tedaviye inisiyal yanıt oranının % 43 olduğu; oligürik, başlangıçta yüksek serum kreatininine sahip, biyopside yüksek kresent oranı olan olgularda tedaviye yanıtın daha kötü olduğu belirlenmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Glassock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH: Primary glomerular diseases. In Brenner BM, and Rector FC(eds): **The Kidney**, 4th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1993; p:1193.
2. Whitworth JA, Morel-Moroger L, Mignon F, Richet G. The significance of extracapillary proliferation. Clinicopathological review of 60 patients. *Nephron* 1976; 16: 1-19.
3. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: Classification, pathogenetic mechanism and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 449-464.
4. Cohen AH, Border WA, Shankel E, Glassock RJ. Crescentic glomerulonephritis: Immune or nonimmune pathogenesis. *Am J Nephrol* 1981; 1: 78-83.
5. Bolton WK, Couser WG: Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic rapidly progressively glomerulonephritis. *Am J Med* 1979; 66: 495-502.
6. Lockwood CM, Pearson TA, Rees N, et al: Immunosuppressive and plasma exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1976; 1: 711-5.
7. Atkins RC, Thomson NM: Rapidly progressive glomerulonephritis. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds): *Diseases of The Kidney*. 5th ed., Little Brown and Company, Boston 1994; p: 1701.
8. Neild GH, Cameron JS, Ogg CS, Turner DR, Williams DG, Brown CB, Chantler C, Hicks J: Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive glomerular crescent formation. *Q J Med* 1983; 52; 395-416.
9. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS, Segel DP. Long-term follow-up of aggressively treated idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Med* 1989; 86: 400-406.