

## LUPUS NEFRİTİ

### LUPUS NEPHRITIS

Dr. Tuğrul Sezer, Dr. Gülsen Yakupoğlu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, ANTALYA

Sistemik lupus eritematozus etyolojisi bilinmeyen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Klinik bulguları yorgunluk, ateş, dermatit, fotosensitivite, alopesia, artirit, serözit, hematolojik anormallikler, mukozal ülserasyonlar, Raynaud fenomeni, nörolojik hastalık ve glomerülonefrittir. Serolojik bulguları nükleer yapılar, lökosit ve eritrositlere karşı antikorlar, yalancı VDRL pozitifliği, dolaşan immün kompleksler ve kompleman düzeylerinde düşüklük şeklinde sayılabilir (1).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de insidans yılında 100 000 de 1.8-7.8 arasında değişir. Prevalans ABD ve Avrupa'da 100 000 de 14.6-50.8 arasındadır. Hastaların yaklaşık % 90'ı kadındır. Siyah ırkta daha fazladır. Hastaların çoğu 15-45 yaş arasındadır (2,3). SLE de GN insidansı ise klinik olarak % 40-70, histolojik olarak % 90'lara ulaşmaktadır (4). SLE'de beş yıllık genel mortalite % 12 olduğu halde LN'de % 20-40'lara varmaktadır.

Sistemik lupus eritematozusun patogenezi tam bilinmemektedir. Ancak poliklonal B hücre hiperaktivitesi, hipergammaglobulinemi, otoantikörlerin varlığı ve immün komplekslerin oluşumu patogenezi önemlidir (3-5). SLE'de böbrek hasarının glomerülde DNA ve diğer nükleer antijenleri içeren immün komplekslerin depolanmaları ve sonuçta kompleman sisteminin aktivasyonu ile oluştuğu kabul edilmektedir.

#### Histopatoloji

Lupus nefritinde böbrek biyopsisi yapılması; tedavinin belirlenmesi, ağırsiv tedavi gereken hastaların ayırt edilmesi, tedaviye cevabın değerlendirilmesi, prognozun belirlenmesi bakımından çok önemlidir. Histopatolojik olarak, WHO'nin 1982'de modifiye edilmiş ve genişletilmiş sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo I). LN bir tipten diğerine geçiş gösterebilir (4). Tübülointerstisiyel ve vasküler lezyonlar WHO sınıflandırmasına dahil değildirler, en sık klas III ve IV'te görülürler. Tübülointerstisiyel lezyonların derecesi ile renal fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon (HT) paraleldir.

Tablo I. WHO'nin modifiye lupus nefriti sınıflandırması

- I. Normal glomerüller (İM, IF, EM ile)
- II. Pür mezanjial değişiklikler
  - a. İM ile normal, IF ve/veya EM ile mezanjial depolanmalar
  - b. Mezanjial hipersellülarite ve IF ve/veya EM ile mezanjial depolanmalar
- III. Fokal segmental GN
  - a. Aktif nekrotizan lezyonlar
  - b. Aktif ve sklerozan lezyonlar
  - c. Sklerozan lezyonlar
- IV. Diffüz GN (ileri derecede mezanjial, endokapiller veya mezanjiokapiller proliferasyon ve/veya yoğun subendotelial depolanmalar)
  - a. Segmental lezyonlar olmayan
  - b. Aktif nekrotizan lezyonlarla birlikte
  - c. Aktif ve sklerozan lezyonlarla birlikte
  - d. Sklerozan lezyonlarla birlikte
- V. Diffüz membranöz GN
  - a. Pür membranöz GN
  - b. Tip H'deki lezyonlarla birlikte (a veya b)
- VI. İleri derecede sklerozan GN

İM: Işık mikroskopisi, IF: İmmünofluoresans, EM: Elektron mikroskopisi

#### Klinik Özellikler

Klinik özellikler histopatolojik tipe göre değişir (Tablo II). Klas I'de klinik renal bulgu yoktur. Bu grup çok nadirdir. Klas H'de idrar sedimenti genellikle inaktiftir. Proteinüri hastaların üçte biri kadarında vardır. Bir gramdan azdır. Nefrotik düzeylere erişmez. HT yoktur veya hafiftir. Yüksek anti-dsDNA antikor litresi ve düşük serum kompleman düzeyi olabilir. Klas IH'teki hastaların % 50 kadarında aktif idrar sedimenti vardır. Hematüri ve eritrosit silendirleri görülür. Tipik olarak proteinüri vardır. % 25-33'ünde nefrotik sendrom şeklindedir, HT sıktır. Hastaların % 66 kadarında biyopsi yapıldığında lupus serolojisi pozitifdir (2,4-6). % 25 kadarında GFR azalmıştır. Klas IV en aktif klinik bulgulara sahiptir. % 75'ten fazla aktif idrar sedimenti, % 5'ten fazlasında HT ve tüm hastalarda proteinüri vardır. Nefrotik sendrom yarısında görülür. Serolojik testler aktiftir. Serum kreatinin sıklıkla normal olmasına rağmen GFR'de azalma seyrek değildir.

Tablo II. Lupus nefritinde histopatolojik sınıfı göre klinik özellikler ve seyir

WHO Class	Aktif İdrar (%)	Proteinüri (ft)	Nefrotik Sendrom* (%)	Renal Yetmezlik** (%)	5Yüklük Sağkalım*** (%)
Normal	0	0	0	0	100
Mezanjial	<25	25-50	0	<15	>90
Fokal proliferatif	50	67	25-33	10-25	95>90
Diffüz proliferatif	75	>95	50	>50	60-90
Membranöz	50	>95	90	10	70-90

\*Günde 3 g'dan fazla proteinüri,

\*\*Glomerüler filtrasyon oranında azalma (GFR),

\*\*\*6 mg/dl'nin altında serum kreatinin düzeyi ve diyaliz ya da transplasyonun olmaması

Klas V % 8-27 arasındadır. Proteinüri ve nefrotik sendrom major renal bulgulardır. Aktif idrar sedimenti ve HT değişmekle birlikte vardır. Renal disfonksiyon ve aktif lupus serolojisi proliferatif lezyonlardan daha azdır. Renal ven trombozu (RVT) ile birlikte olabilir.

### Tedavi ve Prognoz

Lupus nefritinin gidişi, prognoz ve tedavisi, böbrek lezyonunun tipine, böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesine, lezyonların aktivite ve kronikleşmesine bağlıdır. Histopatolojik ayırım ile membranöz, mezanjial ve hafif fokal proliferatif nefritli hastalarda böbrek fonksiyonunun daha iyi gidiş göstereceği tahmin edilebilir, bu vakalarda sadece % 15 oranında son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmektedir. Diffüz proliferatif GN en kötü profnoza sahiptir ve tedavi spesifik olarak böbrek hastalığına yönelik olmalıdır (**Tablo III**). LN'de uygulanan tedaviler şunlardır. Her gün ya da gūnaşırı yüksek doz kortikosteroid azatioprin veya nitrojen mustard, pulse steroid, plazmaferezis, oral siklofosfamid, intravenöz (iv) siklofosfamid, siklosporin A (CsA) ve birçok kanıtlanmamış ajanlar (Total lenfoid irradyasyon, tromboksan inhibitörleri, iv gammaglobulin) (6-8). Uzun süreli yüksek doz steroid verilışı böbrekteki kronik lezyonların ilerlemesini önlemekte ve fazla yan etki göstermektedir. Azatioprin gibi immünosüpressif ajanlar, kortikosteroidlerle kombine olarak yaygın biçimde kontrollü çalışmalarda başarı ile kullanılmıştır. Pulse iv metilprednizolon 1 g x 1-3 gün çok sayıda kontrolsüz çalışmada GFR'yi düzeltmiş, proteinürüriyi azaltmış ve serolojik düzelleme sağlamış-

tır. Pulse steroid tedavisi ancak bazı hastalarda etkilidir. Uzun süreli renal fonksiyonun korunmasında sitotoksik tedavi kadar etkili değildir.

Tablo III. Lupus nefritinde histopatolojik tipe göre tedavi yaklaşımı

Klas I	Renal lezyonlar için tedavi gerekmez. Ekstra renal bulgulara göre tedavi edilir.
Klas II	Renal lezyonlar için tedavi gerekmez. Ekstra renal bulgulara göre tedavi edilir.
a)	Az sayıda glomerüler tutulum varsa, nekrolizan lezyonlar, ekstra kapiller proliferasyon, yoğun immün kompleks yoksa
b)	Çok sayıda tutulum veya 'a' daki bulgular varsa
Klas IV	Agressiv tedavi gerekir, uygun tedavi, doz ve süre tartışmalıdır.
Klas V	Tedavinin rolü belirsizdir. Kortikosteroidler ve diğer tedaviler uygulanabilir

Diğer tedavilerle kombine plazmaferezis anekdotal vakalarda başarı ile kullanılmıştır. Dolaşan antikoagulan antikorun temizlenmesi düşünölen bazı durumlarda uygundur (2).

Oral yüksek doz prednizon, oral azatioprin, oral siklofosfamid, oral azatioprin + oral siklofosfamid, üç ayda bir yüksek doz 0.5-1 g/m<sup>2</sup> iv siklofosfamid karşılaştırılmış ve sitotoksiklerle renal fonksiyonun steroidlere göre daha iyi korunduğu, iv siklofosfamidin düşük yan etki oranı ile etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Ağır diffüz proliferatif lezyonlu hastalarda, nefrotik sendrom ve ağır böbrek fonksiyon bozukluğuna rağmen, küçük doz steroide intermittan siklofosfamid (0.1-1 g/m<sup>2</sup>, aylık, 6-12 ay) verilışı etkili ve daha güvenli olmaktadır, alü aydan sonra 3 ayda bir verilenlerde daha düşük relaps görölmüştür. Bu tedaviler sayesinde ağır hastalarda bile 10 yılda SDBY gelişme oranı % 15-25 arasında değişmektedir (3,9-11).

Siklosporin A tedavisi başlangıçta ümit verici olmasına karşın bu tedavinin sonuçları spekülattır. Konvansiyonel tedaviye cevapsız 26 SLE'li hastada 2 yıllık CsA tedavisi ile klinik lupus akü vites inde, proteinürüde ve serum kreatininde yükselme olmaksızın renal morfolojide düzelleme gözlemlendiği bildiriliyor. Bunun gibi, klas V'te 2 yıllık düşük doz 4-6 mg/kg/gün CsA tedavisi ile hastaların çoğunda nefrotik sendrom remisyonuna girmiştir (4,12).

Diğer deneysel tedavi şekilleri total lenfoid irradyasyon, aneroz tedavisi, tromboksan reseptör antagonistleri ve iv  $\gamma$ -globulindir. Bu modellerin LN'nin tedavisindeki potansiyel rolü için yeterli çalışma yapılmamıştır.

miştir. Fare lupus nefriti modellerinde, ribavirin, androjenler, prostaglandinler, cicosapentaenoic asid den zengin diyet, antitimosit globulin, nükleik asitlere tolerans, kortikosteroidler, sitotoksik ilaçlar, selektif lenfoid irradyasyon, monoklonal antikorlar ve siklosporinle tedavi kullanılmıştır (4).

Antikardiolipin antikorlarla birlikte trombotik olay veya glomerüler trombozlu hastalarda antikoagülanlar kullanılmalıdır. Trombotik olay olmayan yüksek litrede antifosfolipid antikorlu hastalarda tedavi için görüş birliği yoktur, antikoagülasyon, düşük doz aspirin ya da yalnızca izlem önerenler vardır. Membranöz nefropati ve RVT'lu hastalar, heparin antikoagülasyonunu takiben oral antikoagülanlarla başarı ile tedavi edilmiştir (2). SLE'li tüm hastalarda HT, böbrek hasarını artıracığı için tedavi edilmelidir. Günümüzde LN'de önerilen tedavi **Tablo IV**'te gösterilmiştir (2,4-6).

**Tablo IV. Günümüzde lupus nefritinde klinik duruma göre önerilen tedaviler**

Klinik durum	ilaç	Doz
Kronik nefrit ve stabil renal fonksiyon	Prednizon	Eksternal hastalığı kontrol etmek için <0.5 mg/kg/gün
Yeni başlayan nefrit veya renal fonksiyon bozuluyor	Prednizon ± metilprednizon	1 mg/kg/gün x 1 ay 1 g iv bolus/gün x 3 gün
Birkaç hafta yüksek doz prednizona rağmen renal fonksiyonun progresif bozulması	Prednizon ± sitotoksik tedavi	<0.5 mg/kg/gün oral azatioprin 1 mg/kg/gün + siklofosfamid 1 mg/kg/gün veya iv siklofosfamid 750-1000/mg/m <sup>2</sup> x6ayyada her üç ayda bir kronik olarak
	± Plazmaferezis	Sitotoksik tedavinin başlangıcında yardımcı olarak 3-1 değişim

Seyir, uygulanan tedavi, SLE eksaserebasyonları, araya giren hastalıklar ve tedavinin komplikasyonlarına göre değişir. Prognozu etkileyen klinik, serolojik ve histopatolojik bulgular **Tablo V**'te gösterilmiştir. Klasik IV'la hastalar en kötü renal prognoza sahiptir. Beş yıllık renal sağkalım eski tedavi rejimleri ile % 60 iken yeni tedavi modelleri ile % 90'a çıkmıştır. Burada hastalık progresyonunun indeksi olarak, serum kreatininin iki katına çıkması kullanılmıştır (13). Remisyonların bazıları yıllarca tedavisiz devam eder. Hastalık prognozunda histopatolojik olarak aktivite (AI) ve kronisite

indeksleri (Kİ) kullanılmaktadır (**Tablo VI**). AI>12/24 olanlarda prognoz kötüdür. On yıllık prognoz Kİ<2 olanlarda % 100, Kİ 2-4 ise % 70 ve Kİ>4 olanlarda % 35'tir. Membranöz SLE çok az çalışılmasına rağmen, beş yıllık renal sağkalım % 70-90 arasında değişir. Steroid ve immünoüpresif kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların yarısından fazlasında nefrolik sendromun tam remisyonu bildirilmiştir. Proliferatif lezyonlarla birlikte ya da tek başına membranöz lezyonlu tedavi edilen hastalarda renal sağkalımda anlamlı farklılık gösterilememiştir. Membranöz LN'de tedavinin etkisi açık değildir. Son zamanlardaki daha agresif tedavilerle daha iyi sağkalım oranları gösterilmiştir. Bu grupla RVT'nün eklenmesinin sonucu olumsuz etkilediğine dair karışık sonuçlar vardır (5,6,13).

**Tablo V. Lupus nefritinin prognozu üzerinde etkili klinik ve histopatolojik bulgular**

Klinik bulgular	24 saatlik proteinüri miktarı Serum kreatinin düzeyi ilerisi yaş Hipertansiyon Hematüri Trombositopeni
Histopatolojik ve serolojik bulgular	AI'nin yüksek olması Kİ'nin yüksek olması Vaskülitis Trombüs Antikardiolipin antikorların pozitifliği Intravasküler koagülasyon Tübülointerstisiyel bulgular İmmün kompleks depolanmasının miktarı

**Tablo VI. Aktivite ve kronisite indeksi histolojik parametreleri**

Aktivite indeksi (0-24)	Endokapiller proliferasyonu Glomerüler lökosit infiltrasyonu "Wire loop" depolanmalar Fibrinoid nekroz Hücreli "crescent" İnterstisiyel inflamasyon
Kronisite indeksi (0-12)	Glomerülosklerozi Fibröz "crescent" Tübüler atrofi İnterstisiyel fibrozis

Vasküler lezyonları olanların prognozu daha kötüdür (2,5,6). İzole vasküler immün depolanma olanlar daha iyi iken fibrinoid nekrotizan değişiklikler ve ger-

çek vaskülitler daha kötüdür. Tübülointerstisiyel immün depolanmalar lupus serolojik aktivitesiyle paralel olmasına karşın, HT gelişimi ve renal disfonksiyonla paralel değildir. İnterstisiyel inflamasyon HT gelişimi ve renal yetmezlikle paraleldir.

Kadın hastalarda prognozun belirlenmesinde gebelik önemlidir. Gebelerde, SLE gebelikten önce en az altı ay klinik olarak remisyonda ise prognoz daha iyidir. Bunlarda nadiren ölüm olur. Üçte birinden azında alevlenme olur. Canlı doğum yaklaşık % 90'dır. Oysa son altı ayda hastalığın aktif olduğu annelerin % 15'ten fazlası ölür. Bu annelerden doğan fetüslerin üçte ikiden azı yaşar. SLE ilk kez gebelikte ortaya çıkmışsa maternal ve götal prognoz hastalığı son altı ayda aktif olanlara benzer. SLE'li annelerden doğan bebeklerde konjenital anomali olarak yalnızca kalp blokları bildirilmiştir (3,4).

En iyi serilerde bile LN'li bazı hastalarda diyaliz gerektiren renal yetmezlik gelişir. Bu hastaların % 10-28'inde diyaliz desteği kesilebilir. Bunlar genellikle yakın zamanda daha akut ve potansiyel olarak reverzibl hastalığı düşündüren hızlı renal fonksiyon bozukluğu geçirmiştir. Kronik diyaliz ve transplant popülasyonunun ancak % 1-4'ü lupuslu hastadır. SDBY'ne erişilince lupus klinik ve serolojik aktivitesi genellikle hafifler. Lupuslu hastalarda ölümlerin çoğu diyalizin ilk üç ayında olur. İnfeksiyona bağlıdır. Daha geç mortalite infeksiyonla birlikte kardiyovasküler hastalığa bağlıdır. Diyalizin ilk üç ayında yaşayan hastaların prognozu, lupus dışı diyaliz hasta grubundan farklı değildir. Graft böbrekte lupus nüksetmesi nadirdir. SLE'li hastalarda 400'den fazla fonksiyonel renal transplantta bir düzineden daha az nüks bildirilmiştir. Graft sağkalımı diğer SDBY nedenlerine benzer (2-6,13).

## KAYNAKLAR

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
2. Appel GB, D'agati V. Lupus nephritis. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds). *The Principles and Practice of Nephrology*. 2nd ed. Mosby-Year Book, Missouri, 1995, pp. 159-167.
3. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1994;26:1871-1879.
4. Andrew SL, Huston DP. Systemic lupus erythematosus. In: Suki WN, Massry SG (eds). *Therapy of Renal Disorders and Related Disorders*. 2nd ed. Kluwer Academic Publishers. Massachusetts 1991, pp. 395-411.
5. Glasscock RJ, Cohen AH, Adler SG, Ward HT. Secondary glomerular diseases. In: Brenner BM, Rector FC Jr (eds). *The Kidney*, 4th ed. WB Saunders, Philadelphia 1991, pp. 1280-1298.
6. Appel GB, Valeri A. The course and treatment of lupus nephritis. *Annu Rev Med* 1994; 45: 525-537.
7. Lockshin MD. Therapy for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991; 324: 189-191.
8. Pollak VA, Kant KS, Hariharan S. Diffuse and focal proliferative lupus nephritis: Treatment approaches and results. *Nephron* 1991; 59: 177-193.
9. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-619.
10. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-745.
11. McCune W J, Golbus J, Zeldes W, et al. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1423-1431.
12. Süleymanlar Y, Yakupoğlu G. Otoimmün hastalıkların tedavisinde siklosporin. *Klinik Gelişim* 1991; 4: 1059-1061.
13. Magil AB, Puterman ML, Ballon HS, et al. Prognostic factors in diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988; 34: 511-517.