

## İKİ OLGU NEDENİYLE KRESENTİK NEKROTİZAN GLOMERULONEFRİTLİ HASTALARDA AYIRT EDİCİ TANI

### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN TWO PATIENTS WITH CRESENTIC GLOMERULONEPHRITIS

\*Mahmut Yavuz, \*Aİpaslan Ersoy, \*Mustafa Güllüoğlu, \* Yusuf Karabulut, \*Ediz Dalkılıç,  
\*\*Gülaydan Filiz, \*Kamil Dilek, \*Mustafa Yurtkuran

\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalları

\*\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, BURSA

#### ÖZET

*Mikroskopik Polianjitis (MPA) böbreği, cildi ve akciğerleri tutan küçük damarların nekrotizan vaskülitidir. Bu hastalık ANCA pozitifliği ve biyopsilerde immundepozitlerin bulunmaması ile karakterizedir. Bu yazıda MPA'ın özellikleri iki olgumuz nedeniyle gözden geçirildi.*

**Anahtar Kelimeler: Mikroskopik polianjitis, Böbrek tutulumu, p-ANCA**

#### GİRİŞ

1866 yılında Kussmaul ve Maier'in Poliarteritis Nodosa'yı (PAN) tanımlamasından sonra Davson ve ark. 1948 yılında sistemik vaskülit olan ve hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği ile seyreden segmental nekrotizan glomerulonefritli olgular bildirmişlerdir. Klasik PAN'dan farklılıkları bulunan bu mikroskopik poliarterit tablosu 1994 yılında Chapel Hill Consensus Konferansı sınıflamasında Mikroskopik Polianjitis (MPA) olarak isimlendirilmiş ve klasik PAN'dan ayrı olarak tanımlanmıştır (1). Bu makalede, böbrek tutulumu olan MPA olgusu sunuldu.

#### OLGU 1

Elli beş yaşında bayan hasta üç aydır devam eden kilo kaybı, ateş yüksekliği, öksürük, balgam çıkarma, solunum sıkıntısı yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde akciğerde yaygın ince railer, pretibial ödem dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Laboratuvar testlerinde mikroskopik hematüri, iki gram/gün proteinüri, 300 mg/dl üre, 8,3 mg/dl kreatinin yüksekliği ve akciğer grafisinde bilateral yaygın interstisyel ödem tespit edildi. Abdominal ultrasonografi normal olarak bulundu. Klinik izlemde

#### SUMMARY

*Microscopic polyangiitis is small vessel necrotizing vasculitis involving the kidney, sometimes skin, and lung. This disease is characterized by the presence of an ANCA and few or no immune deposits in involved vessels. We reviewed the different features of MPA due to our two patients.*

**Key Words: Microscopic polyangiitis, Renal involvement, p-ANCA**

üre-kreatinin düzeylerinde hızlı artış ve oligüri gelişmesi nedeniyle diyaliz tedavisi başlandı. Hızlı ilerleyen glomerulonefrit ön tanısıyla hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Renal biyopsi sonucu kresentrik nekrotizan glomerulonefrit ile uyumlu olarak raporlandı. Biyopsi materyalinde immunfloresan çalışma negatif olarak değerlendirildi. Perinükler anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) pozitif olarak bulundu. Diğer serolojik ve immünolojik testlerde patoloji tespit edilmedi. Mevcut bulgularla hastaya Mikroskopik polianjitis (MPA) tanısı konuldu. Hastaya pulse steroid-siklofosfamid (3 gün süreyle, 1 gr/gün metil prednisolon iv ve takiben 2 mg/kg/gün oral prednisolon + 1 gr/ay siklofosfamid iv) tedavisi düzenlendi. Tedavi ile birlikte hastanın renal fonksiyonlarında (üre: 100 mg/dl, kreatinin: 2 mg/dl) ve akciğer bulgularında hızlı bir düzelme izlendi. Hastanın idame tedavisi düzenlendi ve poliklinik izlemine alındı.

#### OLGU 2

Kırk iki yaşında bayan hasta iki aydır devam eden bulantı, kusma, nefes darlığı ve idrar miktarında azalma yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Altı yıllık hipertansiyon öyküsü bulunan hastanın fizik

muayenesinde akciğerde ince railer dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Hastanın laboratuvar değerlendirmesinde üre 187 mg/dl, kreatinin 9,6 mg/dl, sedimentasyon 140 mm/saat olarak bulundu. Hastaya hemodiyaliz tedavisi başlandı. Abdominal ultrasonda böbreklerin normal boyutlarda bulunması, daha önceye ait üremi öyküsü bilinmemesi, yakınmalarının yeni başlaması ve renal fonksiyonların progresif bozulması nedeniyle hızlı seyirli glomerulonefrit ön tanısıyla hastaya renal biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucu Kresentrik nekrotizan glomerulonefrit olarak raporlandı. p-ANCA pozitif bulundu. Hastanın hikayesinde, kliniğinde, laboratuvarında sistemik bir vaskülit düşündürcek bulgu tespit edilmedi. Hastaya idiopatik kresentrik glomerulonefrit tanısı kondu. Hastaya siklofosamid-prednizolon (3 gün süreyle, 1 gr/gün metil prednisolon iv ve takiben 2 mg/kg/gün oral prednisolon + 1 gr/ay siklofosamid iv) tedavisi başlandı. Renal biyopsisinde aynı zamanda glomeruloskleroza da mevcut olan hastada renal fonksiyonlarda düzelme (üre. 150 mg/dl, kreatinin: 7,6 mg/dl) gözlenmedi. Hasta kronik hemodiyaliz programına alındı.

## TARTIŞMA

MPA, grip benzeri nonspesifik semptomlar ile ortaya çıkan ve genellikle 40-60 yaşları arasındaki popülasyonu etkileyen bir vaskülitir. Erkeklerde 1,5 kat sık görülmesine karşın hastalarımızın ikisinde kadındı. Hastalarımızda saptamamıza rağmen ağız ülserleri, vaskülitik rash, splinter hemoraji ve nekrotik ülser bu hastalıkta sık tanımlanmıştır. Histolojik incelemelerde küçük damarları tutan lökositoklastik vaskülit tespit edilir (1). Granülom formasyonunun bulunmaması, immunfloresan (IF) çalışmanın negatif olarak bulunması hastalık için önemli karakteristik bulgulardır (1,2).

MPA'de böbrek sıklıkla olaya katılmış olup renal tutulumun ilk belirtisi mikroskopik hematüri ve proteinüridir. Tanı konulduğunda hastaların %80'inde renal fonksiyon bozukluğu, % 30 olguda ise oligüri mevcuttur (3). Her iki olgumuzda böbrek yetmezliği ve komplikasyonları ile başvurdular. Böbrek biyopsi incelemelerinde ışık mikroskopi görünümü çoğunlukla fokal segmental nekrotizan glomerulonefrit, bazen de bunun kresentrik formu şeklinde görülür (3). İlk hastanın biyopsisinde, 32 glomerulun 18'in değişen derecelerde segmental ya da sirkümferral fibrosellüler kresent ve diğer glomerüllerde fokal segmental fibrinoid nekroz ve PNL infiltrasyonu vardı. İkinci olgumuzun histopatolojik incelenmesinde kresentrik nekrotizan glomerulonefrit , global sklerotik glomeruller yanısıra interstisyel fibrozis ve damarlarda kronik bulgular da mevcuttu. Bu nedenle hastanın daha önce vaskülit atağı

geçirmiş olduğunu veya kronik zeminde gelişen bir vaskülit tablosu olduğunu düşündük. Olgularımızda üst hava yolu tutulumu, granülomların yokluğu ve c-ANCA'nın negatif bulunması Wegener Granulomatozunu (WG), astma, eozinofili bulunmaması ve iltihabi infiltratın eozinofil lökositler içermemesi nedeniyle Churg Strauss sendromunu, IF bulguları negatif olduğundan Good Pasture sendromu ve diğer immün depositli glomerulonefritleri ekarte ettik (1,3,4). MPA ile klasik PAN arasında da ayırım yapmak önemlidir. Klasik PAN, glomerulonefrit, arteriol, venül ve kapiller vaskülit olmaksızın orta ufak çaplı arterlerin nekrotizan vaskülit olarak tanımlanmaktadır. Arteriyel mikroanevrizma bulunması ve hastaların % 80'inde ANCA'nın negatif olması klasik PAN lehine alınabilecek bulgudur (1,3,4). Her iki olgumuzda da p-ANCA pozitif bulundu. İlk hastamızdaki akciğer bulgularının antibiyotik tedavisi ve hemodiyalizle gerilememesi, immunosupresif tedaviye yanıt vermesi akciğer tutulumu olduğunu düşündürmekteydi. Bu hastaya MPA tanısını koyduk. Alveoler hemoraji şeklinde kendini gösteren akciğer tutulumu MPA'lı % 30-40 olguda izlenir ve mortaliteyi artıran önemli sebeplerden birisidir (1,3).

Primer vaskülitlerin tanısında ve ayırıcı tanısında oldukça yararlı bir serolojik belirleyici olan ANCA dışındaki laboratuvar çalışmalarının tanıya katkısı sınırlıdır. İki değişik ANCA tipi tanımlanmıştır. Nötrofil serin proteinaz 3'e karşı oluşmuş ve sitoplazmada granüler boyanma gösteren sitoplazmik ANCA (c-ANCA) ve myeloperoksidaza karşı oluşan ve perinükleer boyanma özelliği gösteren perinükleer ANCA (p-ANCA) (4). ANCA ve hastalık ilişkisi incelendiğinde WG'da % 95 oranında, MPA'de % 50-80 oranında, nekrotizan kresentrik glomerulonefritte % 90 oranında Churg Strauss sendromunda % 60-70 oranında pozitif olduğu görülmektedir (1,3,4).

Niles (5), ANCA'nın MPA ve WG gibi sistemik vaskülitlerin seyrinde görülen nekrotizan kresentrik glomerulonefriti, diğer hastalıkların seyrinde görülen nekrotizan kresentrik glomerulonefritlerden ayırmada önemli bir belirleyici olduğunu gözlemlemiştir. Primer nekrotizan kresentrik glomerulonefrit MPA'in bir formu gibi düşünülmektedir ama hastaların takibi önerilmektedir (5,6). p-ANCA ile birlikte nekrotizan kresentrik glomerulonefrit tespit edildiğinde diğer sistem tutulumları yoksa ikinci olgumuzda olduğu gibi bu primer nekrotizan glomerulonefrit olarak kabul edilmektedir. Ancak, nekrotizan kresentrik glomerulonefritli olguların önemli bir kısmında konstitusyonel semptomlar, artraljiler, laringolojik bulgular tespit edilebilir. Bu nedenle MPA ve primer

nekrotizan kresentrik glomerulonefritli olgular arasında tam bir ayırım yapmak zordur (5,6).

MPA için organ tutulumlarına bakıldığında % 60-70 kas-iskelet sistemi, % 30-50 cilt, % 30-40 GİS, % 25-30 göz, %20 sinir sistemi tutumu izlenebilir (1,3).

Nekrotizan vaskülit tedavisi genellikle benzer prensiplere dayanmaktadır. İmmunosupresif tedavi ile bu grup hastalığın prognozunda belirgin düzelme tespit edilmiştir. Prednizolon-siklofosamid tedavisi yalnız başına prednizolon tedavisi ile karşılaştırıldığında remisyon sağlama ve nüksü engelleme açısından daha üstün bulunmuştur (1,2,5). İdame tedavisi olarak azothiopirin ve prednizolon kombinasyonu kullanılabilir. Hastalığın prognozu agresif immunosupresif tedavi yapıldığında oldukça kötüdür. Hastaların yaklaşık % 25'inde hastalık ilk iki yılda nüks etmektedir. MPA'de 5 yıllık sürvi % 60 düzeyindedir (5). İlk hasta tedaviye iyi yanıt verdi. Fakat ikinci hastamızın renal biyopsisinde kronik değişiklikler mevcuttu. Muhtemelen tanı geç bir dönemde konulmuş oldu ve bu da tedaviyi olumsuz yönde etkiledi.

Sonuç olarak, kresentrik nekrotizan glomerulonefritli hastalarda klinik semptom ve bulguların yanısıra ANCA ve renal biyopsinin ayırt edici tanıda önem kazandığı ve hastalığın yakalandığı evrenin tedaviye yanıtı etkileyebileceği kanaatine vardık.

#### KAYNAKLAR

1. Savage COS, Harper L, Adu L: Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997; 349: 552-8.
2. Scot DGI, Watts RA. Classification and epidemiology of systemic vasculitis (editorial). *Br J Rheumatol* 1994;33:897-900.
3. Penas PF, Porras JI, Fraga J et al. Mikroskopik polyangitis. A systemic vasculitis with a positive P-ANCA. *Br J Dermatol* 1996;134:542-547.
4. Jenette JC, Faik RJ. Disease associations and pathogenetic role of anti-neutrophil antibodies in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 9-15.
5. Niles .IL Value of tests for antineutrophil cytoplasmic auto antibodies in the diagnosis and treatment of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 4(1): 18-24.