

İdiyopatik Membranöz Nefropatinin Ender Bir Komplikasyonu: Kresentik Transformasyon

Rare Complication of Idiopathic Membranous Nephropathy: Crescentic Transformation

Suat Ünver¹, Aptullah Haholu², Enes Murat Atasoyu¹, Mustafa Karataş¹, Recap Akcan¹,
T. Rıfki Evrenkaya¹

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nefroloji Servisi, İstanbul

²GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Servisi, İstanbul

ÖZET

Burada nefrotik sendrom bulgularıyla müracaat eden ve membranöz nefropati (MN) olduğu saptanan 65 yaşındaki bir kadın hastanın izlem sırasında böbrek fonksiyonlarında gözlenen hızlı bozulmanın nedeni sunulmuştur.

Nefrotik sendrom bulguları saptanan 65 yaşındaki kadın hastanın böbrek boyutları ve kompleman düzeyleri normal, otoantikoları ve viral serolojisi negatifti. Yirmi glomerülün gözlemlendiği biyopsi bulguları membranöz glomerülo nefrit ile uyumluydu. İdiyopatik MN olarak kabul edilen hasta destek tedaviyle izlenmeye alındı. İkinci ayda bulantı, idrar renginde koyulaşma yakınmalarıyla yapılan değerlendirmede üre 144 mg/dL, kreatinin 6.3 mg/dL, albümin 2.5 g/dl saptandı. İdrar sedimentinde bol miktarda dismorfik eritrosit ve granüler silendir gözlemlendi ve biyopsi tekrarına karar verildi. Gözlenen 11 glomerülün üçünde global skleroz, sekizinde selüler komponenti bulunan yer yer fibrotik kresent saptandı. Olgu idiyopatik MN'nin ender bir komplikasyonu olan kresentrik glomerülo nefrit olarak kabul edildi. Tedavi öncesi anti-GBM antikoruna, pANCA, cANCA, ANA negatifti. Pulse metil prednizolon ve pulse endoksan tedavi protokolüne alındı. Dokuz seans hemodiyaliz gereksinimi oluştu. Tedavinin 1. ayı sonunda hemodiyaliz ihtiyacı ortadan kalktı.

Membranöz nefropatide %30 oranında spontan remisyon olasılığı nedeniyle her olguya spesifik tedavi uygulanması konusunda görüş birliği yoktur. Ancak ani ve hızlı fonksiyon bozukluklarında kresentik glomerülo nefrit varlığı vakit kaybedilmeksizin yeni bir biyopsi ile araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: membranöz nefropati, kresentik transformasyon, yeniden biyopsi

ABSTRACT

In this study, the cause of rapidly deteriorating renal functions in a follow-up period of a 65-year-old female patient, who applied with nephrotic syndrome findings and diagnosed as membranous nephropathy, is presented.

A 65-year-old patient with findings of nephrotic syndromes had normal sizes of kidneys, normal serum complement level, and negative autoantibodies and viral serology. In histopathologic examination, 20 glomeruli were consistent with membranous glomerulonephritis. The patient evaluated as idiopathic membranous nephropathy was monthly followed-up with supportive treatment. In the second month of follow-up, re-evaluation of the patient due to nausea and urine discoloration revealed 144 mg/dL urea, 6.3 mg/dL creatinin, 2.5 g/dl albumin. Urine sediment revealed dismorphic erythrocytes and granular silenders. Renal re-biopsy was done. Of 11 glomeruli, 3 global sclerosis, 8 crescentic glomeruli with fibrosis and scarce cellular component were seen. The case was accepted as crescentic glomerulonephritis, a rare complication of idiopathic MN. Before the treatment, anti-GBM, pANCA, cANCA, ANA were negative. Pulse metil prednizolon and pulse endoksan treatment protocol was administered. Hemodialysis was needed 9 times. At the end of the first month of the treatment, hemodialysis was no longer needed.

Due to chance of spontaneous remission up to 30% of membranous nephropathy, there is no consensus on specific treatment applicable to all cases. However, crescentic GN should be investigated immediately when sudden and rapid deterioration of renal functions appeared.

Keywords: membranous nephropathy, crescentic transformation, re-biopsy

2008;17 (2) 77-80

Yazışma adresi: Dr. Suat Ünver

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nefroloji Servisi
81327 Kadıköy, İstanbul

Tel: 0 (216) 542 24 46

Faks: 0 (216) 542 24 44

E-posta: suatunver@yahoo.com

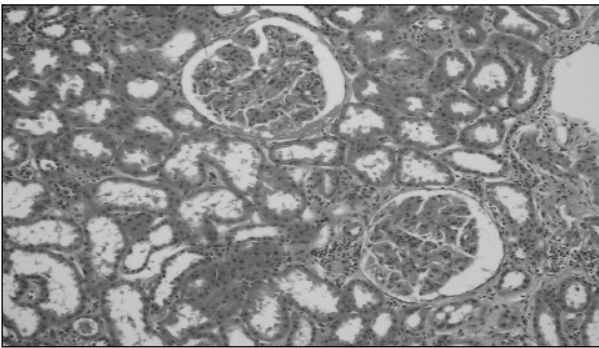
Giriş

Erişkinlerdeki nefrotik sendromun en yaygın nedeni idiyopatik membranöz nefropatidir ve çoğunlukla nefrotik sendrom bulgularına sahiptir. Böbrek fonksiyonları ise normal ya da hafif azalmıştır. Burada nefrotik sendrom bulgularıyla müracaat eden ve membranöz nefropati olduğu saptanan 65 yaşındaki bir kadın hastanın izlenmesi sırasında böbrek fonksiyonlarında gözlenen hızlı bozulmanın nedeni sunulmuştur.

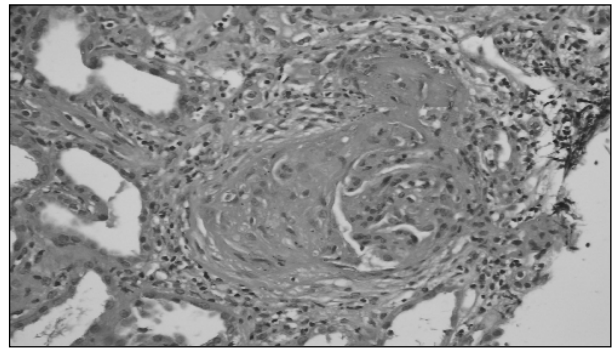
Olgu

Son bir aydır dikkat çeken vücut ağırlığında 6-7 kg artış ve bacaklarda şişme yakınmasıyla müracaat eden, yapılan değerlendirmede TA: 140/85 mmHg, bilateral pretibial, perimalleolar, yumuşak, parlak ve godet bırakan ödem saptanan 65 yaşındaki kadın hastaya nefrotik sendrom tanısı konuldu (+3 proteinüri, serum albumin 2.4 g/dl, üre 40 mg/dL, kreatinin 1 mg/dL, kolesterol 325 mg/gün, nefelometrik incelemede 24 saatlik idrarda proteinüri 4704 mg/gün). Diyabetik olmayan hastanın özgeçmişinde 15 yıl önce total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi vardı ve son 10 yıldır esansiyel hipertansiyon nedeniyle flupamid kullanmaktaydı. Yapılan incelemede her iki böbrek boyutları ve pelvikaliksiyel yapılar normal saptandı. Serum kompleman düzeyleri doğal, otoantikörleri ve viral serolojisi negatif bulundu. İdrar sedimentinde yağ silendirleri ve yağ damlacıkları dışında bir anormallik yoktu. Yapılan böbrek biyopsisinde 20 adet glomerüle ait ışık mikroskopi bulguları membranöz glomerülonefrit ile uyumluydu (Şekil 1). Glomerüllerde global veya segmental skleroz, selülarite artışı, kresent görülmedi. Glomerül kapiller bazal membranlarda kalınlaşma mevcuttu. Bowman kapsül mesafesi normaldi, tübülüs-

lerde atrofi yoktu. Amiloid birikimi ve DIF çalışmada immünokompleks birikimi saptanmadı. Malignite açısından yapılan araştırmada pozitif bir bulgu bulunmadı. Sekonder bir neden saptanmayan hasta idiyopatik membranöz nefropati olarak kabul edilerek sadece destek tedavi (tuz kısıtlaması, 4 mg trandolapril 240 mg verapamil kombinasyonu, 300 mg/gün asetilsalisilik asit, 225 mg/gün dipiridamol, 20 mg/gün atorvastatin, 40 mg/gün aşırı furasemid ve oral esansiyel aminoasit desteği) ile izlenmeye alındı. İkinci ayda halsizlik, bulantı yakınmalarıyla müracaatı sonrası yapılan değerlendirmede TA 150/90 mmHg, üre 144 mg/dL, kreatinin 6.3 mg/dL, total protein 5.8 g/dl, albümin 2.5 g/dl, Ca 7.9 mg/dL, Hb 11.9 g/dl, Htc %33, Na 133 mmol/L, K: 4 mmol/L saptandı. İdrar sedimentinde bol miktarda dismorfik eritrosit ve granüler silendirler gözlemlendi. Doppler USG'de renal ven trombozu lehine bulgu saptanmadı. Ertesi gün yapılan yeni biyopside gözlenen 11 glomerülün üçünde global skleroz, sekizinde selüler komponenti bulunan yer yer fibrotik kresent oluşumu saptandı. DİF incelemede immün kompleks ve kompleman birikimi (IgM, IgA, IgG, C3) saptanmadı (Şekil 2). Olgu idiyopatik membranöz nefropatinin ender bir komplikasyonu olan kresentrik GN olarak kabul edilerek 3 gün süre ile 1 g/gün metil prednizolon ve 1 g/ay pulse endoksan tedavi protokolüne alındı. Steroid tedavisi 1 mg/kg/gün oral prednizolon ile sürdürüldü. Tedavi öncesi gönderilen serum örneklerinde anti-GBM antikorları, p ANCA, c ANCA, ANA, Anti DNA negatif, kompleman düzeyleri de normaldi. Bu dönemde 9 seans hemodiyaliz gereksinimi oluştu. İmmünoşüpresif tedavinin 1. ayında diyaliz ihtiyacı ortadan kalktı, 4. ayda kreatinin klirensi 6 ml/dk'dan 33 ml/dk'ya yükselirken, proteinüri 4696 mg/gün'den 2790 mg/gün'e geriledi.



Şekil 1. İlk biyopsi bulguları (hematoksilen-Eozin, x200).



Şekil 2. Yeniden biyopsi bulguları (hematoksilen-Eozin x400).

Tartışma

Membranöz nefropati erişkin nefrotik sendromun en yaygın nedenidir. Spontan tam remisyona oranı %30'u, parsiyel remisyona oranı %40'ı bulmaktadır (1-3). Spesifik tedavi almayan hastaların 5 yıllık izlemlerinde yaklaşık %14, 10 yıllık izlemlerinde %35, 15 yıllık izlemlerinde ise %41 son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (1-4). Bu iyimser oranlar nedeniyle her olguya spesifik tedavi uygulanması konusunda görüş birliği yoktur. Biz de remisyona olasılığı nedeniyle idiyopatik olduğuna karar verdiğimiz MN'li olguda özellikle ileri yaş faktörünü göz önüne alarak immüno-supresif tedaviden kaçındık ve sadece destek tedavisiyle izleme karar verdik. Nefrotik sendromlu olgularda özellikle 10 g/gün'ün üzerinde olan çok yüksek proteinüri miktarları, belirgin yüksek tansiyon değerleri, siyah ırk, belirgin düşük HDL kolesterol düzeyleri hızlanmış progresyon için bilinen önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (5,6). Olgumuzda bu risk faktörlerinin olmayışı da sadece anti-proteinürik destek tedavisiyle izlem kararımızı kolaylaştırdı.

Nefrotik sendromlu olgularda izlem sürecinde gözlenen ani böbrek fonksiyon bozuklukları genellikle nefrotik sendromun kendisine (renal ven trombozu, efektif dolaşım hacminde düşme gibi) ya da uygulanan tedaviye ait komplikasyonlara (hipovolemi, akut interstisyel nefrit gibi) bağlıdır. Destek tedavisinin 1. ayındaki kontrolünde hastanın tedaviyi iyi tolere ettiği gözlenmiş olmasına rağmen 2. ayda bulantı, kusma, halsizlik yakınmaları ve böbrek fonksiyon bozukluğu bulgularıyla hasta yatırıldı. Yukarıda bahsedilen ani fonksiyon bozukluğu nedenleri hızla dışlanarak, özellikle glomerülonefrit düşündürülen eritrosit silendir ve dismorfik eritrosit bulguları içeren idrar sedimentinin varlığı nedeniyle yeniden biyopsiye karar verildi. Biyopsi bulguları değerlendirildiğinde olgumuzun kresentik glomerülonefrite transforme olduğu gözlemlendi. Uygulanan agresif immüno-supresyon sayesinde diyaliz gereksinimi ortadan kalktı. ANA, anti-GBM, ANCA'nın negatif olması, dolaşımında ve biyopside immün birikim olmaması nedeniyle plazmaferez düşünülmedi.

Kresentik glomerülonefrit membranöz nefropatinin çok nadir gözlenen bir komplikasyonudur. İlk olgu 1974 yılında, ikinci olgu 1984 yılında rapor edilmiş ve transformasyon anti-GBM antikoru varlığı ile ilişkilendirilmiştir (7,8). 1986 yılında yine anti-GBM ilişkili pulse steroide yanıtı kresentik glomerülonefrite transforme olmuş MN rapor edil-

miştir (9). Chang ve arkadaşları tarafından antinökleer antikor ve ANCA pozitif bir hastada membranöz nefropati ve kresentik glomerülonefrit birlikteliği rapor edilmiştir (10). Bizim olgumuz, hem ilk hem de ikinci böbrek biyopsisi esnasında anti-GBM ve diğer tüm oto antikorlar negatif olduğu için bu olgu sunularından farklılık arz etmektedir. Hall ve arkadaşlarına ait son olgu 2006'da rapor edilmiş olup MN tanısı konulduktan yaklaşık 1.5 yıl sonra kresentik transformasyon gözlenmiş, oral prednizolon ve oral siklofosfamid tedavisine tama yakın bir yanıt vurgulanmıştır (11). Olgumuzda iki ay gibi çok daha kısa bir süre içinde kresentik dönüşüm gelişmiş olup pulse metil prednizolona ek olarak pulse endoksan kullanılmış ve hemodiyaliz gereksinimi ortadan kalkacak şekilde klirens kazancı elde edilmiştir.

İdiyopatik membranöz nefropatide diğer nedenlerin dışlandığı ve destekleyici idrar bulgularının olduğu ani fonksiyon kayıplarında literatür taramasında da çok nadir rapor edilmiş olan kresentik glomerülonefrit varlığı hatırlanmalı ve vakit kaybedilmeksizin yeniden biyopsi ile araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993 Jul 8;329(2):85-9.
2. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, Joshi K, Sakhuja V. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007 Jun;18(6):1899-904.
3. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, Sasdelli M, Redaelli B, Grassi C, Pozzi C et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995 Nov;48(5):1600-4.
4. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995 Jun;25(6):862-75.
5. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003 Jun 23;163(12):1417-29.
6. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997 Jun;51(6):1908-19.
7. Klassen J, Elwood C, Grossberg AL. Evolution of membranous nephropathy into antiglomerular basement membranous glomerulonephritis. *New Engl J Med* 1974;290:1340-1344.
8. Kurki P, Helve T, von Bonsdorff M et al. Transformation of membranous glomerulonephritis into crescentic glomerulonephritis with anti-GBM antibodies. Serial determinations of anti-GBM before the transformation. *Nephron* 1984;38:134-137.
9. Koethe JD, Gerig JS, Glickman JL, Sturgill BL, Bolton WK. Progression of membranous nephropathy to acute crescentic

- rapidly progressive glomerulonephritis and response to pulse methylprednisolone. *Am J Nephrol* 1986;6:224–228.
10. Chang A, Aneziokoro O, Meehan SM, Ouigg RJ. Membranous and crescentic glomerulonephritis in a patient with anti-nuclear and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Kidney Int.* 2007 Feb;71(4):360-5.
11. Hall AM, Symington EM, Sampson SA, Kwan JT. Crescentic transformation of membranous glomerulopathy: a reversible condition. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Apr;21(4):1136-7.