

Ender Bir IgM Nefropati Nedeni: Erişkin Still Hastalığı

Rare Cause of IgM Nephropathy: Adult Still's Disease

Suat Ünver¹, Aptullah Haholu², Yaşar Küçükardal³, Enes Murat Atasoy¹, Yalçın Önem¹,
T. Rifki Evrenkaya¹

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nefroloji Servisi, İstanbul

²GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Servisi, İstanbul

³GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servisi, İstanbul

ÖZET

DİF'de IgM birikiminin olduğu mezengial proliferatif glomerulonefrit tipine IgM nefropatisi denir. İdrar bulguları nedeniyle biyopsisi yapılan ve IgM nefropatisi saptanan bir olgu sunulmuştur.

Üç haftadır devam eden 39°C ateş ve kilo kaybı nedeniyle incelenen viral ya da bakteriyel bir neden saptanmayan, ANA, Anti DNA, ANCA negatif hastada persistan hematüri ve 1050 mg/gün proteinüri nedeniyle biyopsi kararı verildi. Yattığı dönemde sağ dizinde artrit gözlenmesi nedeniyle yapılan artrosentez bulguları inflamatuvar artrit ile uyumlu bulundu. Kompleman düzeyleri normaldi. Böbrek biyopsisinde mezengial matrikste ve mezengial selülaritede artış, İF incelemede mezengial IgM birikimi gözlemlendi. Mevcut sistemik bulgular (BK: 11 400, Hb: 8.9 g/dL, Hct: %27, ESR: 120 mm/h, CRP: 96 mg/L, AST: 43 U/L, ALT: 31U/L, GGT: 200U/L, ALP: 314U/L) nedeniyle sistemik hastalıklara yönelik araştırmalar yapılarak (karaciğer biyopsisi, lenf nodu eksizyonu, kemik iliği biyopsisi) lenfoma, tüberküloz, sarkoidoz tanıları dışlandı ve erişkin Still hastalığı tanısı konuldu. İndometazin ve 1 mg/kg dozunda oral prednizolon tedavisi ile günler içinde ateş kayboldu, idrar bulguları düzeldi.

Erişkin Still hastalığı, etiyolojisi bilinmeyen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Patognomonik bir klinik ve laboratuvar bulgusu olmadığı için bir dışlama tanısıdır. Çok yüksek ferritin düzeyleriyle karakterizedir. Ateş epizodlarına eşlik eden intermitan proteinüri dışında persistan proteinüri varlığı oldukça nadir rapor edilmekle beraber çoğu sekonder amiloidozla ilişkilendirilmiştir. Olgumuz aracılığı ile IgM nefropatisinin ender bir başka nedeni vurgulanmıştır.

Anahtar sözcükler: IgM nefropatisi, inflamasyon, Still hastalığı

ABSTRACT

The type of mesengial proliferative glomerulonephritis having IgM deposition in DIF examination is called IgM nephropathy. A case performed renal biopsy due to urine findings and diagnosed as IgM nephropathy is presented.

The patient was hospitalized for a 3-week fever of 39°C and weight loss. Viral and bacterial causes were not positive, and ANA, anti-ANA and ANCA were negative. Owing to persistent hematuria and 1050 mg/day proteinuria, biopsy was done. In the period of hospitalization, arthritis was observed, microscopic examination of arthrosentesis revealed inflammatory arthritis. Complement levels were normal. Renal biopsy revealed increased mesengial matrix, cellular proliferation, and mesengial IgM deposition in immunofluorescence examination. Because of systemic signs and symptoms (WBC: 11,400, Hb: 8.9 g/dL, Hct: %27, ESR: 120 mm/h, CRP: 96 mg/L, AST: 43 U/L, ALT: 31 U/L, GGT: 200 U/L, ALP 314 U/L), investigations (liver biopsy, excisional lymph node biopsy, bone marrow biopsy) to exclude systemic causes were carried out. So, systemic causes such as lymphoma, tuberculosis and sarcoidosis were excluded, and diagnosis of adult Still's disease was made (ferritin: 2122 ng/mL). With the treatment of indomethacin and 1 mg/kg oral prednisolone, fever and disordered urine findings returned to normal.

Adult Still's disease is a systemic disease with unknown etiology and pathogenesis. Since it does not have specific clinical and laboratory findings, diagnosis is made by excluding other diseases. It is characterized by high level of ferritin. Although persistent proteinuria other than intermittant proteinuria accompanying fever episodes was rarely reported, mostly they are related to amyloidosis. With our case, another rare cause of Still's disease is emphasized.

Keywords: IgM nephropathy, inflammation, Still's disease

2008;17 (2) 84-87

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

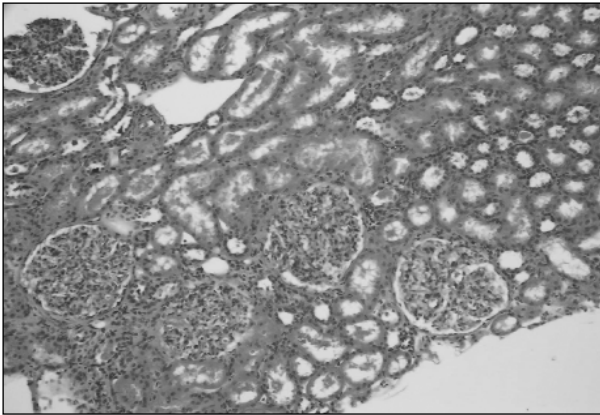
Giriş

Hematüri, proteinüri ya da nadiren nefrotik sendrom bulgularıyla kendini gösteren mezengial proliferatif glomerulonefrit, mezangiumda hücre artışı ve proliferasyonla karakterize bir hastalıktır. İmmün floresan (DIF) incelemede IgM birikiminin baskın olduğu tipine IgM nefropatisi adı verilir. Burada ateş, kilo kaybı, persistan hematüri ve nefrotik olmayan düzeyde proteinüri varlığı nedeniyle böbrek biyopsisi yapılan ve IgM nefropatisi saptanan bir olgu sunulmuştur.

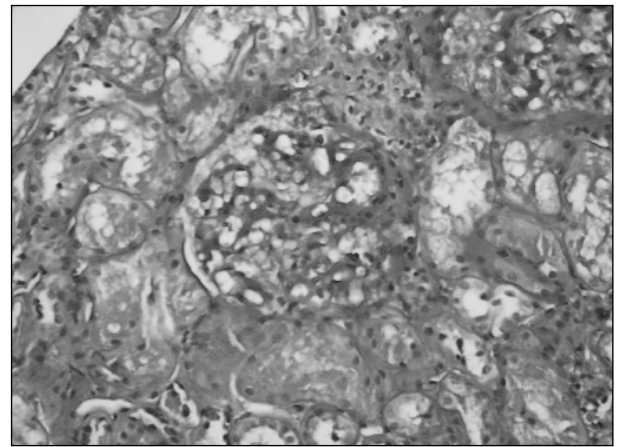
Olgu

Üç aydır devam eden kilo kaybı, ateş ve eklem yakınmalarıyla değerlendirilmek üzere yatırılan 21 yaşındaki erkek hasta, anormal idrar bulguları nedeniyle istenen konsültasyon sonrası Nefroloji servisine nakledildi. Hasta bu süre içerisinde yaklaşık 13 kilo kaybettiğini, ateşinin özellikle geceleri olduğunu ve 39.5°C'a kadar yükseldiğini, müdahale edilmediğinde kendiliğinden düştüğünü, eklem ağrılarının ayak bileği, diz, el, dirsek eklemlerinde, dolaşan tarzda, hareketle artan, analjeziklere cevaplı, el eklemlerinde sabah tutukluğuna neden olan, 1 saat içinde azalan tarzda olduğunu ifade ediyordu. Bu yakınmalarla değişik sağlık kuruluşlarında antibiyotik ve farklı ağrı kesici tedaviler almasına rağmen bu tedavilerden yarar görmemiş. En son solunum yolları enfeksiyonu bulguları nedeniyle parenteral verilen antibiyotik tedavisine rağmen düzelmeyen 39°C'ı bulan ateş nedeniyle ileri tetkik amacıyla hastanemize sevk edilmiş. Özgeçmişinde, 4-5 yaşlarında *Brucella* tedavisi görmüş, 7 yaşında HBV enfeksiyonu geçirmiş, yakla-

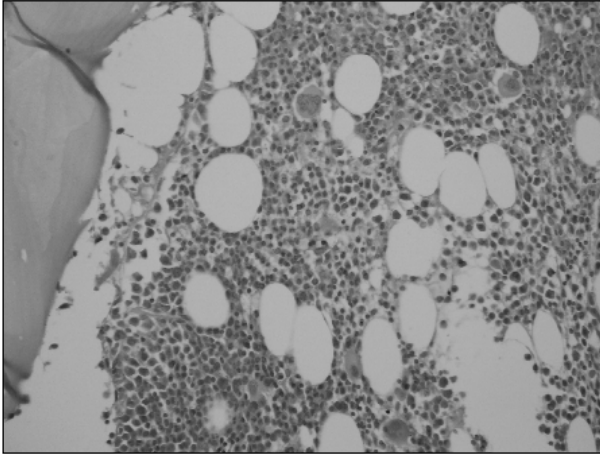
şık 10 yaşından beri zaman zaman sol testisinde künt bir ağrı olduğunu ve ameliyat önerilmesine rağmen bunu kabul etmediğini belirtiyor. Fizik muayenede oryante, koopere, boy: 163 cm, vücut ağırlığı: 55 kg, arteriyel kan basıncı: 90/60 mmHg, nabız: 110/dk, ateş: 39.5°C, baş-boyun muayenesi tabii, tiroid non palpabl, lenfadenopati saptanmadı, kalp ve akciğer sesleri doğal, batın serbest, rebound-defans yok, trau-be açık, sağ dizde hassasiyet, şişlik ve ısı artışı mevcut. Sol testis küçük ve palpasyonla hassas, diğer sistem muayeneleri normal saptandı. İlk laboratuvar bulguları lökosit: 11 400/mm³ (granülosit hâkimiyeti mevcut), hemoglobin: 8.9 g/dl, hematokrit: %27, sedimentasyon: 120 mm/h, C-reaktif protein: 96 mg/L, AST: 43 U/L, ALT: 31 U/L, GGT: 200 U/L, ALP: 314 U/L, idrar mikroskopisinde her sahada bol eritrosit ve 24 saatlik idrarda 1050 mg proteinüri saptandı. Renal ultrasonda böbrek boyutları ve toplayıcı sistemler normal olmakla birlikte grad 1-2 renal parankimal hastalık bulguları mevcuttu. Skrotal ultrasonda sol testiste epididime yakın, enfeksiyon sekeli ya da infarkt sekeli olabileceği düşünülen 3x2 cm boyutlarında düzensiz sınırlı hipoekojen alan rapor edildi. Tüm viral "marker"lar, alfa-fetoprotein, beta-HCG, anti-nükleer antikor, anti ds DNA, AMA, ANCA, tiroid fonksiyon testleri, romatoid faktör, serum ACE düzeyi ve serum kompleman düzeyleri normal bulundu. Ateşli dönemlerde yapılan kültür çalışmalarında üreme olmadı. Spesifik enfeksiyon lehine yapılan incelemede (*Brucella*-grup aglütinasyon, CMV, HIV, EBV, toksoplazma gibi) anormallik tespit edilmedi. Trans-toraksik ekokardiyografik bulgular normaldi. Akciğer parankiminde ve mediastende patolojik bulgu saptanmadı. PPD: anerjik, serum adenozin deaminaz



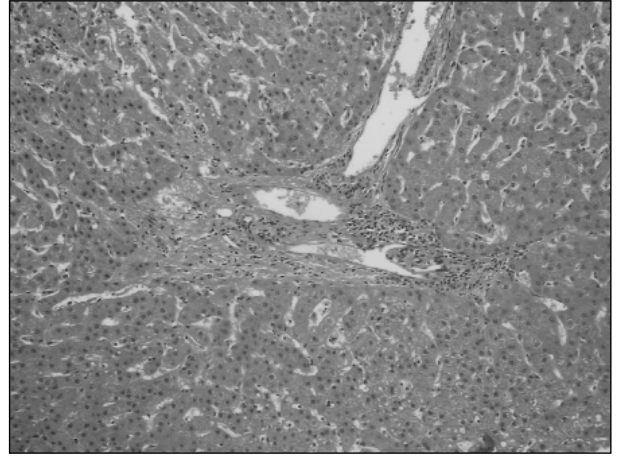
Şekil 1. Hematoksilen-eosin (x100). Minimal mezangial matriks artışı ve hafif derecede selülarite artışı gösteren glomerüller.



Şekil 2. Periyodik asit schiff (PAS) (x200).



Şekil 3. Normoselüler kemik iliği, eritroid ve miyeloid seri hücreleri normal oranlarda, megakaryosit sayısı normal sınırlarda (x200).



Şekil 4. Minimal portal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, portal alan parankim sınırı ve parenkimdeki hepatositler normal görünümde (HE, X200).

normaldi. İdrar kültüründe üreme olmadı ve 3 kez yapılan idrarda AARB negatif sonuç verdi. İdrar sitolojisinde malignite lehine bulgu saptanmadı. Anormal bulgular içerisinde çok yüksek düzeylerde serum ferritin düzeyi dikkat çekiciydi (2122 ng/ml). Boyun ultrasonunda servikal zincirde birkaç adet 1 cm'den küçük ağrısız, hareketli lenf nodu saptandı. Sağ diz artrosentez bulguları inflamatuvar artrit ile uyumlu bulundu. Hastanın kliniği sistemik hastalık lehine değerlendirildi. Glomerüler orijinli olduğu düşünülen persistan hematüri ve proteinüri nedeniyle yapılan böbrek biyopsisi IgM nefropatisiyle uyumlu olarak rapor edildi (Şekil 1,2). Sistemik hastalığı saptamak amacıyla devam edilen inceleme kapsamında anemi nedeniyle yapılan kemik biyopsisi normosellüler olarak rapor edildi (Şekil 3). Sol orşektomi materyal bulguları yaygın fibrozis ve tübüler atrofiyle uyumlu bulundu. Servikal lenf nodu eksizyon bulguları non spesifikti. Alkalen fosfataz ve GGT yüksekliği nedeniyle karaciğer biyopsisi yapıldı. Portal mesafede minimal inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptandı (Şekil 4). Tüm bu tetkik süreci boyunca akşamları gözlenen, 39.5°C'a kadar yükselen ve kendiliğinden düşen ateş ve eklem yakınmaları oldu. Şiddetli eklem yakınmaları ve artrit bulgularının bulunduğu dönemde verilen indometazin tedavisine eklem yanıtı iyi olmakla birlikte ateş subfebril düzeyde devam etti.

Tartışma

Ateş esas olarak sitokin aracılığıyla oluşan inflamatuvar yanıtın bir sonucudur. Hastane ortamında saptanması, bir haftadan daha uzun sürmesi ve

anamnez, fizik muayene ve laboratuvar incelemesi ile bir hafta içinde herhangi bir neden saptanamaması, "Nedeni Bilinmeyen Ateş" (NBA) olarak tanımlanır. Bu kapsamda değerlendirildiğinde aslında olgu, uzun süredir devam ediyor olması ve yatırılıp detaylı tetkik edilmesine rağmen etiyolojik bir neden bulunamaması nedeniyle, bir NBA olgusudur. NBA başlıca enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıklar ve diğer nedenlerden kaynaklanır. Tanı yöntemlerinin her geçen gün gelişmesine karşın günümüzde hâlâ nedeni ortaya konulamayan olgulara rastlanmaktadır. Küçükardalı ve arkadaşlarının Türkiye genelinde çok merkezli yürüttükleri bir çalışmada, NBA olgularının %34.4'ü enfeksiyöz nedenlere, %0.5'i enfeksiyöz olmayan inflamatuvar nedenlere, %14.3'si malignitelere, %5.2'si diğer nedenlere bağlı bulunmuşken, %15.6'sında yoğun efor harcanmasına rağmen herhangi bir neden ortaya konulamamıştır (1). Olgumuzda da enfeksiyöz nedenler ve malignite olasılığı detaylı olarak araştırılmış, klinik seyir de dikkate alınarak bu olasılıklardan uzaklaşmıştır. Karaciğer, böbrek, kemik iliği, lenf nodu tutulum bulgularının bir arada olması nedeniyle sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Bu organlardaki değişik düzeylerdeki inflamatuvar hücre infiltrasyonu varlığı, hastalık nedeni olarak enfeksiyöz olmayan inflamatuvar bir hastalığı düşündürmüştür.

Erişkin Still hastalığı, etiyolojisi ve patogenezi bilinmeyen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Patognomonik bir klinik ve laboratuvar bulgusu ol-

Tablo I. Yamaguchi ve arkadaşlarına ait tanı kriterleri (1992)

Majör kriterler	Minör kriterler
39°C'in üzerinde ateş	Boğaz ağrısı
Artralji >2 hafta	Lenfadenopati veya splenomegali
Still raş	Karaciğer disfonksiyonu
Nötrofilik lökositozis	RF ve ANA negatifliği
Erişkin Still hastalığı >5 kriter (2 majör kriter içeren)	

madığı için bir dışlama tanısı olarak kabul edilmektedir. Ateş, kilo kaybı, raş, artralji-artrit, miyaljinin eşlik ettiği, romatoid faktör ve ANA negatifliğinin olduğu, enfeksiyon ve malignitenin dışlandığı, retikulo endotelial sistem tutulumu (lenfadenopati, karaciğer ve dalak bulguları) ve çok yüksek ferritin düzeyleriyle karakterizedir (2-4). Bu bilgiler kapsamında olgu erişkin Still hastalığıyla çok örtüşmektedir. NBA nedenleri arasında erişkin Still hastalığı farklı oranlarda rapor edilmekle birlikte Küçükardalı ve arkadaşlarının serisinde %13.6 ile en yaygın enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalık olmuştur (1). Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) içinde en etkin olanı indometazin olarak bildirilmiştir. Ancak NSAİİ'lerin olguların ancak %60'ında etkili olduğu rapor edilmiştir (5). Buna rağmen olgularda steroid gereksinim oranları yüksektir. Tedavide steroidin yetersiz kaldığı vakalarda sitotoksik ajan olarak metotreksat önerilmektedir (6). Olgumuz, indometazin ve 1 mg/kg/gün başlangıç dozunda prednizolon tedavisine klinik ve laboratuvar olarak tam yanıt vermiştir.

Olguyu bizim açımızdan ilginç kılan ve paylaşmak istediğimiz yönü böbrek tutulum bulgularıdır. Literatürde ateş epizodlarına eşlik eden intermitan proteinüri dışında persistan proteinüri varlığı oldukça nadir rapor edilmekle beraber çoğu sekonder amiloidozla ilişkilendirilmiştir (7). Singh ve arkadaşları, erişkin Still hastalığı tanısı almış 14 hastanın klinik verilerini sundukları derlemede hiçbir olguda renal tutulum varlığına işaret etmemişlerdir (8). Benzer şekilde Riera ve ar-

kadaşları, 1984 ile 2004 yılları arasında 26 hastanın majör müracaat belirtileri ve bulguları arasında böbrek tutulumundan bahsetmemişlerdir (9). Tanı kriterleri içinde böbrek tutulum bulgusu da yoktur (Tablo I). Olgunun tarafımızdan değerlendirilme nedeni persistan glomerüler hematüri ve nefrotik olmayan düzeydeki proteinürüdür. Biyopsi bulgusu IgM birikimi ile karakterize mezengial proliferatif glomerülonefritle uyumludur. Olgu aracılığı ile sekonder mezengial proliferatif glomerülonefritin ender bir nedeni olan erişkin Still hastalığı vurgulanmıştır.

Kaynaklar

1. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, Danaci M, Calangu S, et al. Fever of Unknown Origin Study Group. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis* 2008;12(1):71-9.
2. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: Review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1139-1146.
3. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118-136.
4. Magadur-Joly G, Billaud E et al. Epidemiology of adult Still's disease: Estimate of the incidence by a retrospective study in West France. *Ann Rheum Dis* 1995;54(7):587-590.
5. Esdaile JM, Tannenbaum H, Hawkins D. Adult Still's disease. *Am J Med* 1980;68:825-830.
6. Kraus A, Alarcon-Segovia D. Fever adult onset Still's disease. Response to methotrexate. *J Rheumatol* 1991; 18: 918-920.
7. Şendur F, Güner G, Aydeniz A. Erişkin Still Hastalığı. *Romatizma* 2004;(19:1):73-79.
8. Singh S, Samant R, Joshi VR. Adult onset Still's disease: a study of 14 cases. *Clin Rheumatol* 2007 Aug 15.
9. Riera AE, Olive MA et al. [Adult onset Still's disease: review of 26 cases]. *Med Clin (Barc.)* 2007 Jul 14;129(7):258-61.