

IgA Nefropatili Çocukların Oxford Sınıflamasına Göre Değerlendirilmesi

Evaluation of Children with IgA Nephropathy According to the Oxford Classification

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışmamızda, IgA nefropatisi (IgAN) ile izlenen çocuklarda Oxford Sınıflaması kullanılarak hastaların klinik bulguları ve kısa dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Kliniğimizde izlenen 25 IgAN'li olgunun dosya kayıtları ve böbrek biyopsi bulguları geriye dönük olarak değerlendirildi. Oxford Sınıflamasındaki patolojik bulgulara göre aşikar bozukluğu olmayanlar Grup 1 (n=16) ve olanlar Grup 2 (n=9) olarak kabul edildi. Gruplar cinsiyet, tanı yaşı, belirti, başlangıç yaşı, başvuru ve takipte ortalama kan basıncı düzeyleri, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değişiklikleri, proteinüri, klinik bulgular ve prognoz açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Hastaların en yaygın başvuru yakınması makroskopik hematurisi idi. En yaygın görülen böbrek histopatolojik bulgusu değişik derecelerde mezengial hücre artışı idi. Başvuru ve takipte ortalama kan basıncı düzeyleri, GFR değişiklikleri, proteinüri, klinik bulgular ve prognoz açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

SONUÇ: Bu çalışmada, IgAN'li çocuklarda Oxford Sınıflamasının klinik ve laboratuvar bulguları ve prognozu göstermede kısa dönem etkinliği gösterilememiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Ig A nefropatisi, Böbrek biyopsisi, Çocuklar, Histopatoloji

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, we aim to evaluate the clinical findings and short term results of our patients with IgAN according to Oxford classification.

MATERIAL and METHODS: The medical records and the renal biopsy findings of 25 patients with IgAN were retrospectively reviewed. According to the pathological findings in Oxford classification, those without obvious disorder were accepted as Group 1 (n=16), and those with obvious disorders were accepted as Group 2 (n=9). These groups were compared for gender, age of onset, age of diagnosis, mean blood pressure and estimated glomerular filtration rate (GFR) at diagnosis and follow-up, proteinuria, clinical presentation and prognosis.

RESULTS: The most common complaint of the patients at presentation was hematuria. The most common histopathological renal finding was the proliferation of mesengial cells in varying degrees. Statistically no significant differences of mean blood pressure, GRF changes, protenuria, clinical findings, and prognosis were detected at presentation and follow-up.

CONCLUSION: We could not show short-term effectiveness to predict clinical and laboratory findings, and prognosis of the patients of Oxford classification in children with IgAN.

KEY WORDS: IgA nephropathy, Renal biopsy, Children, Histopathology

Kenan YILMAZ¹
İsmail DURSUN¹
Ruhan DÜŞÜNSEL¹
Zübeyde GÜNDÜZ¹
M.Hakan POYRAZOĞLU¹
Sibel YEL¹
Hülya AKGÜN²

- 1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bölümü, Kayseri, Türkiye
- 2 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Geliş Tarihi : 17.02.2012

Kabul Tarihi : 17.09.2012

Yazışma Adresi:

Kenan YILMAZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Çocuk Nefroloji Bölümü, Kayseri, Türkiye

Gsm : 0 543 443 95 43

E-posta : kenanylmz68@hotmail.com

GİRİŞ

IgA nefropati (IgAN) çocuklarda izole mikroskopik hematüri ve/veya nefrotik sınırdan olmayan proteinüri nedeni ile böbrek biyopsisi yapılan en yaygın kronik böbrek hastalığıdır. Uzun dönem takiplerde hastaların %9'unda kronik böbrek yetmezliği gelişmektedir. Bu yüzden hastalığın prognozunu belirlemek ve tedavinin planlanması için son yıllarda yeni sınıflandırmalar kullanılmaya başlanmıştır. Bu sınıflandırmalardan biri olan Oxford sınıflamasının erişkin IgAN'lerde olduğu gibi çocuk olgularda da klinik gidiş ve böbrek sağ kalımını tahmin etmede güvenilir bir sınıflama olduğu düşünülmektedir (1-4). Bu çalışmamızda, IgAN'li hastalarımızda Oxford sınıflamasını kullanarak hastalarımızın klinik bulguları ve sonuçlarını değerlendirdik.

YÖNTEM

Kliniğimizde takip edilen yaşları 3,5-15 arasında değişen 14'ü erkek, 11'i kız toplam 25 IgAN'li olgunun dosya kayıtları ve böbrek biyopsi bulguları geriye dönük olarak değerlendirildi. Biyopsi bulguları Tablo I'de verilen Oxford Sınıflamasına göre yeniden gözden geçirildi. Glomerüllerin %50 'si ve daha azında mezengial hücre artışı varsa M0, %50 'den fazla ise M1; Endokapiller hipersellülarite yoksa E0, varsa E1; Segmental glomerüloskleroz / adezyon yoksa S0, varsa S1; Tübüler atrofi / interstitial fibrozis tübüllerin \leq %25 'i etkilemişse T0, tübüllerin % 26-50'sini etkilemişse T1, tübüllerin $>$ % 50'sini etkilemişse T2 sınıfına alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1 (n=16), M0, E0, S0 ve T0; grup 2 (n=9) diğer histolojik bulgusu olan hastalardan oluşmakta idi.

Gruplar cinsiyet, tanı yaşı, belirti başlangıç yaşı, başvuru ve takipte ortalama kan basıncı düzeyleri, GFR değişiklikleri, proteinüri, klinik bulgular ve prognoz açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR

Hastaların Oxford Sınıflamasına göre dağılımı Tablo II'de verildi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşları $10,5 \pm 2,6$ yıl, izlem süreleri 20(6-144) ay idi. Hastalarımızın 23'üne makroskopik hematüri, ikisine izole mikroskopik hematüri nedeni ile biyopsi yapıldı. Proteinüri saptanan 12 hastanın dördünde proteinüri nefrotik sınırlarda idi. Hücresel kresent, tübüler atrofi ve arteriyel kalınlaşma ikişer hastada görüldü. Steroid tedavisi 16 hastaya ortalama $7,3 \pm 3,5$ ay kullanılırken dört hastaya azatioprin, iki hastaya mikofenolat mofetil kullanıldı. Başvuru ve son değerlendirme arasında ortalama kan basıncı, serum albümini ve GFR değişimi açısından farklılık saptanmadı. Gruplar arasında cinsiyet, boy, kilo, tanı yaşı, belirti başlangıç yaşı, başvuru ve takipte ortalama kan basıncı düzeyleri, GFR değişiklikleri, proteinüri, klinik bulgular ve prognoz açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo III).

TARTIŞMA

IgA nefropati tüm yaş gruplarında son dönem böbrek yetmezliğine yol açan en yaygın glomerülofrittir. Erişkin hastalarda yapılan uzun dönem çalışmalar hastaların %20-50'sinde böbrek yetmezliğinin geliştiğini gösterirken, çocuklarda 15 yıl içerisinde %11 oranında son dönem böbrek yetmezliğinin geliştiği gösterilmiştir (5,6). Böbrek biyopsisinde %80' den fazla mezengial proliferasyon görülen çocuklar böbrek yetmezliği bakımından risk grubunda kabul edilmiş ve bu grupta yer alan çocuklarda SDBY oranı % 17 olarak bildirilmiştir (7). Farklı çalışmalarda IgA nefropatisinin progresyonunda renal fonksiyon yetersizliği, proteinüri, hipertansiyon ve renal histolojik lezyonların etkili olduğu gösterilmiştir (8). Bizim çalışmamızda renal histopatolojik özelliklere göre ayrılan iki grup arasında ortalama kan basıncı düzeyi, GFR değişiklikleri, proteinüri ve prognoz açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Histolojik sınıf-

Tablo I: Oxford Sınıflaması (3)

Değişkenler	
Mezengial hipersellülarite skoru: M0 M1	Glomerüllerin %50'si ve daha azında mezengial hücre artışı var. Glomerüllerin %50'sinden daha fazlasında mezengial hücre artışı var
Endokapiller hipersellülarite E0 E1	Yok Var
Segmental glomerüloskleroz/adezyon S0 S1	Yok Var
Tübüler atrofi / interstitial fibrozis T0 T1 T2	Tübüllerin \leq %25'ini etkilemişse Tübüllerin % 26-50'sini etkilemişse Tübüllerin $>$ % 50'sini etkilemişse

Tablo II: Oxford Sınıflamasına göre hastaların dağılımı.

Değişkenler	N (%)
MO,EO,SO	16 (64)*
M1,EO,SO	5(20)*
M1,E1,SO	2(8)
M1,EO,S1	2(8)
Toplam	25

*Hastaların birinde T1

lama sisteminin klinik olarak kullanılabilmesi için tekrarlanabilirliği şarttır. IgA nefropatisinin histolojik özelliklerinin sınıflandırılmasının tekrarlanabilirliğini belirleyen ilk çalışmalardan biri 1998 yılında Katafuchi ve ark. tarafından rapor edilmiş ve üç gözlemci arası tekrarlanabilirlik skoru düşük olarak bulunmuştur (9). Histolojik sınıflamanın tekrarlanabilirliği lupus nefriti ve böbrek transplantasyonunda geniş bir şekilde değerlendirilmiş fakat IgA nefropatide son yıllara kadar yapılamamıştır (10). 2004 yılında Uluslararası IgA Nefropati Çalışma Grubu ve Renal Patoloji Topluluğunda tekrarlanabilirlik ve klinik ilişki ile IgA nefropatisinin uluslararası bir sınıflamasını geliştirmek için bir çalışma grubu oluşturulmuştur ve 2009 yılında IgA nefropatisinin Oxford Sınıflamasını yayınlamışlardır (3,11). Bu Sınıflama oluşturulurken geriye dönük olarak sekiz ülkeden IgA

nefropatili 206 erişkin ve 18 yaş altı 59 çocuktan oluşan 265 hastanın böbrek biyopsi materyali ve klinik bilgileri analiz edilmiştir. Böbrek biyopsilerin histopatolojik özellikleri klinik verileri bilmeyen dört patoloj tarafından puanlanmış ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliğe uygun altı patolojik özellik belirlenmiştir. Bu değişkenler mezangial hipersellülarite, segmental glomerülosklerozis veya adezyon, endokapiller hipersellülarite, sellüler veya fibrosellüler kresent, arteriyel intimal kalınlaşma ve tubuler atrofi-interstitial fibrozistir. Çalışma sonunda, mezangial hipersellülarite derecesinin, segmental glomerülosklerozisin, interstisyel fibrozis veya tübüler atrofinin renal prognozunu belirleyicisi olarak, ayrıca endokapiller hipersellülarite de immüno-süpresif tedavinin etkinliğinin belirleyicisi olarak tanımlanmıştır (Tablo I). Çalışma grubu, klinik değerlendirmeden bağımsız olarak hastanın prognozunu tahmin etmede faydası olduğundan IgA nefropatilerin böbrek biyopsi raporlarında bu dört patolojik özelliğin bulunmasını önermişlerdir. Farklı çalışmalar erişkinler ve çocuklarda IgA nefropatilerin histolojik özelliklerinin dikkat çekici farklılıkta olduğunu göstermiştir. İkezumi ve ark.nın (12) Japonya'da yaptığı bir çalışmada IgA nefropatili otuz üç çocuk ve otuz sekiz erişkinin böbrek biyopsi örnekleri incelenmiş mezangial hipersellülarite çocuklarda erişkinlere göre daha fazla, glomerüler matriks ekspansiyonu ise erişkinlerde daha yüksek oranda bulunmuştur. Ayrıca ekstrakapiller değişikliklerin (kresent ve/veya adezyon) olduğu glomerül yüzdesinin erişkinlerde önemli oranda yüksek, interstisyel fibrozis ve/veya tübüler atrofinin erişkinlerde çocuklara göre önemli derecede daha şiddetli

Tablo III: Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları.

Değişkenler	Grup1 (n=16)	Grup2 (n=9)	p
Biyopsi zamanında			
Yaş (yıl)	10,9±2,1	9,7±3,2	>0.05
Cinsiyet (E/K)	11/5	3/6	>0.05
OKB (mmHg)	124±17	124±17	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0,84±0,49	0,61±0,17	>0.05
GFR (ml/dk/1,73m ²)	114±48	125±28	>0.05
Proteinüri (mg/m ² /saat)	13±19	33±47	>0.05
Proteinürik hasta sayısı	7	6	>0.05
Albümin (g/dl)	4,1±0,2	4,0±0,7	>0.05
IgA (mg/dl)	250±69	276±118	>0.05
C3 (mg/dl)	129±29	139±35	>0.05
C4 (mg/dl)	30±12	24±9	>0.05
İzlem sonunda			
OKB (mmHg)	121±12	119±11	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0,67±0,15	0,70±0,19	>0.05
GFR (ml/dk/1.73m ²)	128±30	129±19	>0.05
Albümin (g/dl)	4,7 1,1	4,3 0,4	>0.05
Proteinüri (mg/m ² /saat)	2,2±0,8	3,3 ±3,4	>0.05
Steroid tedavi süresi (ay)	7,7±2,6	7,0±4,2	>0.05
Remisyona giren hasta sayısı	14	7	>0.05

OKB: Ortalama kan basıncı

olduğu görülmüştür. IgA nefropatili çocukların biyopsi örnekleri erişkinler ile kıyaslandığında mezangial ve endokapiller hipersellülaritenin önemli oranda yüksek, glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozisin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda mezangial ve endokapiller hipersellülarite onüç yaş altında daha sık görülürken tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis eşit oranda bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda da, çocuklardaki en yaygın renal histopatolojik bulgu değişik derecelerde mezangial hücre artışı olarak bulunmuştur. Oxford sınıflamasının ilk raporunda GFR'deki azalma oranı üzerinde her bir histolojik özelliğin tahmini değerinin biyopsi zamanındaki yaştan etkilenmediği belirtilmiştir (3). Son zamanlarda Shima ve arkadaşlarınınca (13) Japonya'da yapılan bir çalışmada on üç yaşın altındaki çocuklarda adölesanlara göre mezangial ve endokapiller hücre artışının daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada Oxford Sınıflamasında yer alan mezangial ve endokapiller hücre artışı, tübüler atrofi-interstital fibrozis ile beraber biyopside kresent varlığı renal sonuçları gösteren değişkenler olarak bulunmuştur. Çoklu regresyon analizinde renal sonuçları gösteren en önemli histopatolojik bulgunun tübüler atrofi/interstital fibrozis ve kresent olduğu gösterilmiştir. Yazarlar mevcut sınıflamanın ileride yapılacak düzeltmesinde kresent varlığının yer almasını tavsiye etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da tübüler atrofi olan iki hastada ve segmental sklerozu olan iki hastada izlemeleri boyunca kan basıncı yüksekliği devam etti ve çalışma yapıldığında hastalar antihipertansif tedavi ile izlenmeye devam ediyordu.

Bizim çalışmamız bazı yönleri ile eksiklikler barındırmaktadır. En önemlisi izlemde olan hastaların izlem sürelerinin çok geniş aralığa dağılması ve ortalama izlem süresinin kısalığıdır. Ayrıca hasta sayımızın azlığının sonuçların yorumlanmasında sınırlandırıcı bir faktör olduğunu düşünmekteyiz. Ancak IgAN'li çocuklarda Oxford Sınıflaması ile ilgili ülkemizde yeterli yayının olmaması açısından bu olgu topluluğu literatüre sunulmak istenmiştir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda, IgAN'li çocuklarda görülen en yaygın böbrek histopatolojik bulgusunun değişik derecelerde mezangial hücre artışı olduğu, segmental skleroz ve tubulointerstisyel fibrozisin çok daha az görüldüğü saptanmıştır. Literatür bilgileri IgAN'li çocuklarda renal sonuçların Oxford Sınıflama sistemiyle potansiyel olarak tahmin edilebilirliğini göstermektedir ve bu sınıflama sisteminin muhtemelen yakın zamanda IgAN'de uluslararası standart sınıflandırma sistemi olarak yaygın şekilde kullanılacağı iddia edilmektedir (2). Ancak bu çalışmada, IgAN'li çocuk hastalarda Oxford Sınıflamasının klinik ve laboratuvar bulguları ve prognozu göstermede etkinliği gösterilememiştir. Bu sonucun çalışma grubumuzdaki hasta sayısının azlığı ve olguların daha az proteinüri ve böbrek yetmezliği tablosu ile başvurmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, Troyanov S, Bavbek N, Massat AE, Hunley TE, Hladunewich MA, Julian BA, Fervenza FC, Cattran DC: Validation of the Oxford Classification of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2011; 80: 310-317
2. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int* 2010; 77: 921-927
3. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: The Oxford classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76: 534-545
4. Eitner F, Floege J: Glomerular disease: The Oxford classification--predicting progression of IgAN. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 557-559
5. Appel GB, Waldman M: The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* 2006; 69: 1939-1944
6. Yoshikawa N, Tanaka R, Iijima K: Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 446-457
7. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H: Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 1992; 60: 60-67
8. D'Amico G: Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004; 24 (3): 179-196
9. Katafuchi R, Kiyoshi Y, Oh Y, Uesugi N, Ikeda K, Yanase T, Fujimi S: Glomerular score as a prognosticator in IgA nephropathy: Its usefulness and limitation. *Clin Nephrol* 1998; 49: 1-8
10. Yamamoto R, Imai E: A novel classification for IgA nephropathy. *Kidney Int* 2009; 76(5): 477-480
11. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society: The Oxford classification of IgA nephropathy: Pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009; 76 (5): 546-556
12. Ikezumi Y, Suzuki T, Imai N, Ueno M, Narita I, Kawachi H, Shimizu F, Nikolic-Paterson DJ, Uchiyama M: Histological differences in new-onset IgA nephropathy between children and adults. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (12): 3466-3474
13. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Hashimura Y, Kaito H, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N: Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (5): 783-792