

RENAL VASKÜLİTLİ OLGULARIMIZIN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF OUR PATIENTS WITH RENAL VASCULITIC LEVELS

Mustafa Güllüli*, Ediz Dalkılıç**, Alpaslan Ersoy*, İsmail Aslanhan*, Mahmut Yavuz,
Şafak Güçer****, Kamil Dilek*, Gülaydan Filiz***, Mustafa Yurtkuran*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı, BURSA

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı, BURSA

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, BURSA

**** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefropatoloji Bilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Böbrek, sistemik hastalıkların büyük bir bölümünde etkilenen, tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli rol üstlenen bir organdır. Sistemik lupus eritematoz (SLE), Henoch Schönlein purpurası (HSP) gibi immunkompleks hastalıkların gösterdiği renal vaskülit bulgularının yamsıra özellikle Wegener granülomatosis (WG), renal limited formu da içeren mikroskopik polianjitiste (MPA) renal vaskülit daha ön planda yer almaktadır. Biz bu çalışmamızda 660 renal biyopsi örneği arasında renal vaskülit bulguları taşıyan 23 olguyu etyolojik, klinik, serolojik ve renal biyopsi bulgularıyla incelemeyi amaçladık.

SUMMARY

Kidney may be affected by many types of systemic disease and play an important role on the diagnosis and treatment of these systemic illnesses. Many immunocomplex diseases like systemic lupus erythematosus (SLE), Henoch Schönlein purpura (HSP) may show some renal vasculitic lesions but renal involvement is particularly frequent especially in some forms of systemic necrotizing vasculitis like Wegener granülomatosis, microscopic polyangiitis including its renal limited variant. In this study we evaluated retrospectively the 660 renal biopsy specimens and we aimed to investigate the etiology, clinical presentation, serology and histopathologic findings of the 23 patients whose biopsies specimens showed renal vasculitic lesions.

Anahtar Kelimeler : Renal Biyopsi, Sistemik Nekrotizan Vaskülit, Henoch Schönlein Purpura, Sistemik Lupus Eritematozus

Key Words: Renal Biopsy, Systemic Necrotizing Vasculitis, Henoch Schönlein Purpura, Systemic Lupus Erythematosus

GİRİŞ

Vaskülit en basit şekliyle kan damarlarının inflamasyonu olarak tanımlanabilir, daha geniş anlamda ise kan damarlarının inflamasyon ve nekrozu sonucunda oklüzyon ve doku iskemisiyle sonuçlanan klinik patolojik bir kavramdır (1). Vaskülitler tuttuğu organ ve damara bağlı olarak çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Bu geniş spektrumlu görünüm vaskülitleri tanımlama ve sınıflamada zorluklar doğurmaktadır. 1952'de ilk yayınlanan vaskülit sınıflamasından bugüne kadar değişik sınıflama şemaları yayınlanmıştır. Bugün için en geçerli sınıflama 1994 yılında toplanan Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) sonrası yayınlanan sınıflamadır. Bu sınıflamada özellikle etkilenen damarın boyutu ve perivasküler infiltrasyonun özelliği

(granülatöz, non-granülatöz) ön planda tutulmuştur (2). 1980'li yıllarda lökositlerin lizozomal granüllerindeki proteinleri hedef alan anti nötrofil sitoplazmik antikorların (ANCA) keşfi, daha sonra ANCA'nın cANCA (sitoplazmik ANCA-proteinaz3'e karşı) ve pANCA (perinuclear ANCA-myeloperoxidaza karşı) olarak ayrılması ve özellikle küçük damar vaskülitleriyle yakın ilişkisinin gösterilmesi vaskülitler konusunda yeni ufuklar açmıştır (3,4).

Vaskülitlerden en çok etkilenen organlardan biri böbrektir. Sistemik lupus eritematoz (SLE), Henoch Schönlein purpurası (HSP), hepatit C'ye bağlı esansiyel miks kriyoglobulinemi, bakteriyel endokardit gibi immun kompleks ilişkili sekonder glomerüler hastalıklarda renal vaskülit bulguları görülebilmekle

beraber, özellikle Wegener granülornatoz (WG), mikroskopik polianjitis (MPA) ve idyopatik pauci immun nekrotizan kresentik glomerülo nefrit (MPA'in renal limited formu) gibi formlarda böbrek tutulumu daha ön planda yer almakta ve vaskülitin ana tablosunu oluşturabilmektedir (5).

Biz bu çalışmamızda 1986-2000 yılları arasında yapılan 660 renal biyopsiden renal vaskülit bulguları olan 23 olguyu etiyolojik, klinik, serolojik ve renal biyopsi bulguları ile incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji-Romatoloji Bilim Dalında 1986-2000 yılları arasında 610 hastaya uygulanan 660 renal biyopsi retrospektif olarak incelendi. Renal vaskülit bulgusu olan 23 olgu etiyolojik, klinik, serolojik ve renal biyopsi bulgularıyla değerlendirildi.

Olguların klinik başvuru tabloları ve renal fonksiyonları incelendikten sonra nekrotizan vaskülitlerde ANCA tipleri p ANCA ve c ANCA olmak üzere indirekt immunfloresan yöntemle çalışıldı. SLE olgularında anti-nükleer antikor pozitifliği, Good-pasture sendromunda anti glomerül bazal membran antikorlar (AGBMab) araştırıldı.

Böbrek biyopsileri ışık ve • immunfloresan mikroskopi altında incelendi. Glomerüllerde kresent formasyonu ile karakterize sellüler ekstrakapiler proliferasyon ve/veya intrakapiler nekrotizan lezyonlar, periglomerüler granülatöz lezyonlar ve ufak arterlerdeki vaskülit bulguları renal vaskülitik bulgular olarak değerlendirildi. Kresentik Glomerülo nefrit tanımı için glomerüllerin % 50 sinden fazlasında kresent formasyonu olması şartı arandı.

BULGULAR

Yaşları 8 ile 64 arasında olan ve renal vaskülit saptanan 13 erkek, 10 kadın toplam 23 olgunun dağılımları: 9 HSP, 4 SLE, 5 MPA, 1 renal limited vaskülit, 3 WG, 1 Good Pasture sendromu şeklindeydi. Ondört olgu HSP, SLE, Good Pasture sendromu gibi sekonder immun kompleks glomerüler hastalıklar grubunu oluştururken, 9 olgu pauci-immün primer renal vaskülitin 3 majör formundan - MPA, WG, renal limited vaskülit - oluşmaktaydı.

Beş MPA olgusunun 3'ünde, 3 WG olgusunun 2'sinde, 1 renal limited vaskülitli olguda ANCA çalışılabilmişti. ANCA, bakılabilen tüm olgularda (mPAN'da pANCA, WG'da cANCA) pozitif bulundu.

Good Pasture sendromu tanısı konan 1 olgumuzda da AGBMab pozitif idi. Klinik olarak tüm vakalar nefritik sendrom şeklinde prezente olurken, 3 HSP ve 3 SLE olgusu hariç diğer bütün olgularda akut renal yetmezlik tablosu mevcut idi. Azotemisi olmayan bu 6 vakanın da özelliği kresentik form göstermemeleriydi.

MPA ve WG olgularının renal biyopsi materyallerinin hepsinde kresent formasyonu ile beraber segmenter veya diffüz nekrotizan GN saptanmıştır. Yapılan 47 lupus nefriti biyopsisinden 4'ünde, 39 HSP nefriti biyopsisinden 9'unda tipik immün kompleks glomerüler lezyonların yanısıra kresent formasyonu, segmental veya diffüz proliferasyon ile birlikte vaskülitik bulgular gözlenmiştir.

Olguların tanılan, klinik, serolojik ve histopatolojik özellikleri **Tablo 1'** de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Böbrek, birçok sistemik kollajen doku hastalığı ve vaskülitik patolojilerde etkilenmesine karşın WG, MPA ve renal limited formda çok daha ön planda tutulum göstermektedir. Son yıllarda WG ve MPA tanıları giderek artan oranlarda konmaktadır. Bu artışın hastalıkların görülme sıklığında gerçek bir artışa mı yoksa özellikle ANCA'nın yaygın olarak kullanımı ve histopatolojik bulguların daha iyi tanımlanması sonrasında bu patolojilerin daha iyi tanınmasına mı bağlı olduğu halen tartışma konusudur (6,7). Bizim de WG ve MPA vakalarımızın büyük çoğunluğunun tanıları 1994 yılından sonra konmuştur. Bir diğer hızlı ilerleyen glomerülo nefrit nedeni Good Pasture sendromunun ise görülme sıklığı giderek azalmaktadır. Bizim kliniğimizde de tek bir Good Pasture sendromu tanısı konmuş olup son 6 yıldır bu sendroma rastlanmamıştır.

Renal vaskülitler 2 majör glomerüler lezyon ile karakterizedir : bunlar segmental kapiller nekroz ve kresent formasyonuna neden olan ekstrakapiller proliferasyondur. Bu iki bulgu bazı erken ve daha hafif seyirli olgularda her zaman birlikte bulunmayabilir, yine eski bilgilerin aksine periglomerüler granülatöz lezyonlar her zaman WG için spesifik değildir, MPA'in % 15'i ve MPA renal limited formun % 8'inde granülatöz lezyonlar görülebilmektedir (8). Ayrıca periglomerüler infiltrasyonun çok masif olduğu durumlarda granülatöz lezyonlara benzer görüntüler ortaya çıkabilmektedir (9,10). Bu gibi durumlarda renal limited MPA'deki pauci-immun pattern ve serumda ANCA tayini hem ayırıcı tanıda hem de tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olmaktadır.

Tablo 1: Renal vaskülit saptanan olguların özellikleri ve biyopsi bulguları

AdSoyad	Yaş/Cins	Tam	Klinik	Seroloji	Renal Biyopsi
İ.Y.	8/E	MPA	Nefritik Send+Azotemi	-	Segmenter Nekrotizan Proliferatif GN
O.T.	64/E	MPA	Nefritik Send+Azotemi	pANCA (+)	Segmenter Nekrotizan+Arteritis
H.K.	52/K	MPA	Nefritik Send+Azotemi	pANCA (+)	Kresentik Nekrotizan GN
M.K.	50/K	MPA	Nefritik Send+Azotemi	pANCA (+)	Kresentik Nekrotizan GN
D.Ç.	52/E	MPA	Nefritik Send+Azotemi	-	End-stage skleroz GN + Mikrovaskiilit
H.C.	33/K	Renal limited MPA	Nefritik Send+Azotemi	pANCA (+)	Kresentik Nekrotizan GN
CO.	40/E	W.G.	Nefritik Send+Azotemi	cANCA (+)	Kresentik Nekrotizan GN
N.A.	47/K	W.G.	Nefritik Send+Azotemi	cANCA (+)	Kresentik Nekrotizan GN
E.E.	36/E	W.G.	Nefritik Send+Azotemi	-	Kresentik Nekrotizan GN
H.D.	17/E	Good pasture send.	Nefritik Send+Azotemi	AGBMAb (+)	Kresentik GN
N.M.	32/K	SLE	Nefritik Send+Azotemi	ds-DNA (+)	Kresentik GN + Vaskülit
M.G.	32/K	SLE	Nefritik Sendrom	ds-DNA (+)	Diffüz Proliferatif LN+ Vaskiilit
G.Ö.	17/K	SLE	Nefritik Sendrom	ds-DNA (+)	Diffüz Proliferatif LN+ Vaskiilit
N.D.	30/K	SLE	Nefritik Sendrom	ds-DNA (+)	Fokal Proliferatif LN+ Vaskiilit
V.A.	32/E	HSP	Nefritik Sendrom	-	Fokal Seg. Proliferatif IgAN +Vaskiilit
C.P.	16/K	HSP	Nefritik Sen+Azotemi	-	Kresentik IgAN + Vaskiilit
F.K.	58/E	HSP	Nefritik Send+Azotemi	-	Kresentik IgAN + Vaskiilit
S.S.	18/K	HSP	Nefritik Sendrom	-	Fokal Proliferatif IgAN + Vaskiilit
C.T.	26/E	HSP	Nefritik Send+Azotemi	-	Kresentik IgAN + Arterit (Vaskiilit)
E.Ö.	46/E	HSP	Nefritik Sendrom	-	Fokal Proliferatif IgAN + Vaskiilit
G.Ç.	18/E	HSP	Nefritik Send+Azotemi	-	Kresentik IgAN + Vaskiilit
A.Y.	14/E	HSP	Nefritik Send+Azotemi	-	Kresentik IgAN + Vaskülit
Y.A.	22/E	HSP	Nefritik Send+Azotemi	-	Skleroze Proliferatif IgAN + Vaskülit

GN : Glomerülo nefrit
LN : Lupus Nefriti
IgAN : IgA Nefropaiisi

Bizim MPA'li 5 ve WG'lu 3 olgumuzda segmental nekrotizan glomerülo nefrit ve bu lezyonların üzerine kaplayan segmental ya da sirkumferal kresent oluşumları mevcuttu, WG'lu olguların hepsinde granülatöz kresentler izlendi. Klinik olarak MPA, WG ve renal limited vaskülit olgularının hepsinde nefritik sendrom + renal yetmezlik bulguları mevcuttu.

ANCA, lökositlerin sitoplazmik granüllerindeki proteinleri hedef alan otoantikordur. Özellikle WG ve MPA tanısında oldukça duyarlı ve özgün markerlerdir. Başlıca hedef antijenin proteinaz-3 olduğu sitoplazmik

ANCA (cANCA) özellikle WG için tipik iken hedef antijenin myeloperoksidaz olduğu perinükleer ANCA (pANCA) mikroskopik polyangiitis ve Churg Strauss sendromunda ön plana geçer. WG'daki duyarlılığı % 96'lara kadar yükselmekte, komplet remisyon sağlandığında ANCA (+)'liği %41'lere gerilemektedir. Hastalık alevlenmelerinin ön görülmesindeki değeri ise halen araştırma konusudur (11,12). ANCA, MPA ve WG tanısı konan tüm olgularımızda pozitif idi.

SLE, sekonder vaskülitik lezyonların önemli sebeplerinden biri olmakla beraber belirgin arterit veya

arteritise böbrek biyopsi bulgularında sık rastlanmamaktadır. Trombotik mikroanjiopati de SLE'deki nadir vasküler lezyonlardan biridir. SLE'deki mikrovasküler lezyonlarda immunglobulin presipitasyonun esas rol oynadığı ve intravasküler lezyonların kötü renal prognoz belirtisi olduğu öne sürülmektedir. Genelde nekrotizan vasküler lezyonlara rastlanan SLE'li hastalarda sıklıkla şiddetli hipertansiyonun eşlik ettiği de bildirilmiştir (13,14).

Descombes ve ark. (13) 139 SLE hastasının renal biyopsisinden 4'ünde (%2,4) vaskülit ve trombotik mikroanjiopati bulurken, biz 47 SLE renal biyopsisinden 4'ünde (%8,5) vaskülitik lezyonlara rastladık. Bizim vasküler lezyonlar gösteren 4 lupus nefritinden 2'sinde Klas IV, 1'inde Klas III bulgular eşlik ederken sadece 1 olguda kresentik glomerülo nefrit gözlenmiştir. Klas III dışındaki vakalarımızda ciddi hipertansiyon tabloya eşlik etmekteydi.

HSP'da damar değişiklikleri daha çok küçük damarlarda medial hipertrofi ve intima! fibroelastaz şeklinde rapor edilmiş ancak serilerin çoğunda detaylar yetersiz ve vasküler skleroz oranları bildirilmemiştir. Interlobuler arterler ve afferent arteriollerde hyalin değişiklikler, fibrinoid materyal birikimi veya belirgin nekroz olabilir, İnflamatuar komponent ise daha gürültülü lezyonlara eşlik eder tarzdadır. Arteritis IgA nefritinin komponenti olarak tanımlanmadığından, vasküler değişikliklerin bulunması HSP'nın IgA nefritinden ayırımını kolaylaştırır. Kliniğimizde HSP tanısı koyduğumuz hastalara rutin renal biyopsi yapmadığımız için HSP'lı olgularda bulduğumuz vaskülit bulgularını insidans olarak belirtmemiz mümkün değildir. Klinik olarak gürültülü ve atipik seyidi olgulara uyguladığımız renal biyopsiler içerisinde 5 vakada kresentik IgA nefriti bulguları varken (Tip IV ve V) diğer biyopsilerde Tip II ve Tip IH'e uyan fokal segmental proliferatif veya diffüz endokapiler proliferatif IgA nefritine eşlik eden vaskülit bulguları mevcuttu (15).

Sonuç olarak, renal vaskülit nedeni hastalıklar son zamanlarda daha iyi anlaşılın, daha iyi tanınmaya başlanan, gittikçe artan oranlarda bildirilen ve tanındığında immunsupresif tedaviye çok iyi yanıt verebilen hastalıklardır. ANCA'nın yaygın olarak çalışılması ve renal biyopsinin daha erken dönemlerde yapılıp, daha deneyimli patologlarca değerlendirilmesi bu hastalıkların tanı ve tedavilerindeki önemli aşamaları oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kevil CG, Daniel C, Bullard D: Roles of leucocyte /Endothelial cell adhesion molecules in the pathogenesis of Vasculitis. Am J Med 1999; i06: 677-687.
2. Jennette JC, Faik RJ, Andrassy et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. Arthritis Rheum 1994; 37: 187-192.
3. Jennette JC, Falk RJ. Small vessel vasculitis N Engl J Med 1997; 337: 1512-1523.
4. Niles JL: Value of tests for antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and treatment of vasculitis. Curr Opin Rheumatol 1993; 5(1): 18-24.
5. Amico GD, Sinico RA, Ferrario F. Renal vasculitis. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 (Suppl 9): 69-74.
6. Woodrow G, Cook JA, Brownjohn AM, Turney JH. Is renal vasculitis increasing in incidence? Lancet 1990; 336: 1583.
7. Carrothers DM, Watts RA, Symmons DPM, J Cott DGI: Wegener's granulomatosis: increased incidence or increased recognition? Br J Rheumatol 1996, 35: 142-145.
8. Ferrario F, Rastaldi MP, Amico GD. The crucial role of renal biopsy in the management of ANCA-associated renal vasculitis. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 726-728.
9. Bajema IM, Flagen EC, Hansen BE et al. The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter-and intra-observer agreement. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 (10), 1989-1995.
10. Bindi P, Mougnot B, Mentre F et al. Necrotizing crescentic glomerulonephritis. Without significant immune deposits: a clinical and serological study QJMed 1993; 86: 55-68.
11. Kyndt X, Reumaux D, Brudoux F et al: Serial measurements of Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic vasculitis. Am J Med. 1999; 106:527-533.
12. Gross WL: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody testing in vasculitides. Rheum Dis Clin North Am 1995; 21:987-1011.
13. Descombes E, Droz D, Drovot L, Grunfeld JP, Lesause P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. Medicine 1997;76(5)355-368.
14. Nagasaura T. Vasculitis syndromes and renal injury. Nippon Jinza Gakkai Shi 1994; 36 (2) 81-88 (abstract).
15. Emancipator SN : Primary and secondary forms of igA Nephritis, Schönlein-Henoch syndrome. In : Pathology of the kidney. Ed: Heptins RH Volume I 1992 Boston/Toronto/London 1992; pp: 389-475.