

Membranoproliferatif Glomerülonefritlerin Tedavisinde İmmünsupresif Ajanlar

Immunosuppressive Agents in the Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis

ÖZ

GİRİŞ: Erişkinlerde membranoproliferatif glomerülonefritlerin (MPGN) yaklaşık %60'ı tedaviye karşın 10 yıl içinde son dönem böbrek yetersizliğine ilerlemektedir. Bu çalışmada, MPGN tedavisinde Kortikosteroid'in tek başına kullanımı ile düşük doz KS ile birlikte diğer bir immünsupresif ajan içeren kombinasyon tedavisi alan hastalar geriye dönük olarak karşılaştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: MPGN'li 29 hasta (17 erkek) iki gruba ayrıldılar. Grup 1 (n=14), KS (metilprednisolon 1 mg/kg/gün) ve grup 2 (n=15) düşük doz KS+ diğer bir immünsupresif ajan [düşük doz KS+mikofenolat mofetil (MMF) (n=6), KS+azatioprin (AZA) (n=3), KS+siklofosamid (CYC) (n=6)] tedavi grubuna ayrıldılar.

BULGULAR: Tüm hastalar 12 ay boyunca tedavi aldılar. Grup 1'de 12 hastada (%85,7; 9 tam ve 3 kısmi), grup 2'de 10 hastada (%66,6; 7 tam ve 3 kısmi) remisyon gözlemlendi (p=0,316). Bir yıl içinde hiçbir hastada diyaliz gereksinimi olmadı. Bir yıllık tedavinin sonunda grup 1 (5,83+2,91 g/gün) ve grup 2'nin (5,37+4,05 g/gün) bazal proteinüri düzeylerinde sırasıyla 0,21+0,42 g/gün (p=0,005) ve 1,92+3,31 g/gün (p=0,037) düzeylerine kadar anlamlı bir azalma gözlemlendi. Bununla birlikte, tedavinin birinci yılında grup 1'in GFH'si (105+40 mL/dak) grup 2'den (66+23 mL/dak) anlamlı derecede yüksek bulundu.

SONUÇ: Yetişkin MPGN'li hastaların tedavisinde düşük doz KS tedavisi ile birlikte diğer immünsupresiflerden oluşan kombinasyon tedavilerinin tek başına KS tedavisi ile karşılaştırıldığında önemli bir üstünlüğü gözlemlenmedi.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Membranoproliferatif glomerülonefrit, Kortikosteroid, Proteinüri, İmmünsupresif ajanlar

ABSTRACT

INTRODUCTION: Treatment of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is often unrewarding with approximately 60% of patients progressing to end-stage renal failure within 10 years. In our study, we compared the efficacy of CS alone versus low dose CS + another immunosuppressive agent retrospectively.

MATERIAL and METHODS: Twenty-nine patients (17 male) with MPGN were retrospectively grouped according to treatment protocols with CS (methylprednisolone 1mg/kg) (group 1, n=14); low dose CS + another immunosuppressive agent (group 2, n=15) [CS+MMF (n=6), CS+AZA (n=3), CS + CYC (n=6)]. Patients in all groups also received renin-angiotensin system (RAS) inhibitors.

RESULTS: All patients received treatment for 12 months. Remission occurred in 12 patients (85.7%) (9 complete and 3 partial) in group 1 and 10 patients (66.6%) (7 complete and 3 partial) in group 2 (p=0.316). No patients required dialysis within the one year of follow up complications. At one year of treatment the baseline proteinuria levels of patients in group 1 (5.83+2.91 g/day) and group 2 (5.37+4.05 g/day) significantly decreased to 0.21+0.42 g/day (p=0.005) and 1.92+3.31 g/day (p=0.037), respectively. In the first year of treatment mean glomerular filtration rate (GFR) values of patients in group 1 (105+40 mL/min) was significantly higher than the group 2 (66+23 mL/min) (p=0.005).

CONCLUSION: There is no significant extra benefit in treating adult MPGN patients with combination therapy including low dose CS plus various immunosuppressive agents.

KEY WORDS: Membranoproliferative glomerulonephritis, Corticosteroid, Proteinuria, Immunosuppressive agents

Tülin AKAGÜN
Yaşar ÇALIŞKAN
Ömer KAYA
Halil YAZICI
Berna YELKEN
Nadir ALPAY
Aydın TÜRKMEN

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi : 07.01.2011

Kabul Tarihi: 22.02.2011

Yazışma Adresi:
Tülin AKAGÜN
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel : 0 212 414 20 00 / 32149
E-posta : tulinozbay@yahoo.com

GİRİŞ

Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), mezengial hücre proliferasyonu ve glomerül kapiller duvarında yapısal değişiklikler ile karakterize nadir bir böbrek hastalığıdır. Nefrotik, nefritik sendrom ya da asemptomatik böbrek hastalığı şeklinde prezente olabilen MPGN, birincil olarak çocuk ve genç erişkinleri etkileyen bir glomerülonefrittir. İdiopatik ve ikincil MPGN olarak iki grupta incelenir; ayırıcı tanı klinik, laboratuvar bulguları ve böbrek histopatolojisinin incelenmesi ile yapılır (1). İdiopatik MPGN glomerülonefritlerin nadir sebeplerindedir, sırasıyla çocuk ve erişkinlerde birincil nefrotik sendrom sebeplerinin %4 ve %7'sinden sorumludur (2). Erişkinlerde MPGN'lerin yaklaşık %60'ı tedaviye karşın 10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerlemektedir (3). Membranoproliferatif glomerülonefritlerde öncelikli tedavi etiyojünün tanımlanması, proteinürünün azaltılması ve yüksek kan basıncının kontrolü temeline dayanır. Kortikosteroid (KS) kullanımını destekleyen veriler sınırlı olmasına karşın, KS'ler MPGN tedavisinde ana ilaçlardır (4). Bu çalışmada, MPGN tedavisinde KS'lerin tek başına kullanımı ile diğer immüsupresif ajanların düşük doz KS tedavisi ile kombinasyon tedavilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Daha önce yapılmış olan MPGN çalışmalarında iki farklı immüsupresif tedavi rejimi karşılaştırılmamıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji kliniğinde MPGN tanısı konulmuş olan hastaların poliklinik kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Biyopsi ile MPGN tanısı konulmuş olan, 18-65 yaş arası, kreatinin klirensi > 30 mL/dak olan ve en az 12 ay poliklinikte takip edilmiş olan hastalar araştırma kapsamında değerlendirildi. İkincil MPGN (viral hepatit, otoimmün hastalık, malignitesi olan hastalar) vakaları ve diyabetes mellituslu vakalar çalışma dışında bırakıldı. Toplam 29 hasta (17 erkek, 12 kadın; ortalama yaş: 29±14 yıl) çalışmaya dahil edildi. Uygulanan tedavilere göre hastalar 2 tedavi grubuna ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara (n=14) 1 mg/kg/gün metilprednisolon tedavisi verilmişti. Steroid tedavisi başlanan olgularda 1mg/kg dozu ile başlanılan metilprednisolon, bir ay tam doz kullanıldıktan sonra yanıtız hastalarda kademeli olarak azaltılarak kesilirken, yanıtız olgularda 2 ay tam doz kullanılarak yine kademeli olarak azaltıldı ve idame tedavisine (8 mg/gün dozuna) inilerek devam edildi.

İkinci gruptaki hastalara (n=15); düşük doz KS (metilprednisolon 4-16 mg/gün) + mikofenolat mofetil (MMF) (2x1 g) (n=6), düşük doz KS + azatioprin (AZA) (1-1,5 mg/kg/gün) (n=3) ve düşük doz KS + siklofosamid (50-100 mg/gün) (n=6) tedavileri verilmişti. Hastaların tümü tolere edebildikleri en yüksek dozda renin-angiotensin sistemi (RAS) inhibitörleri tedavisi almaktaydı. Hastaların yaş, bazal hemoglobin, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), serum kreatinin, total kolesterol, LDL-kolesterol, albumin ve proteinüri miktarları kayıt edildi. On

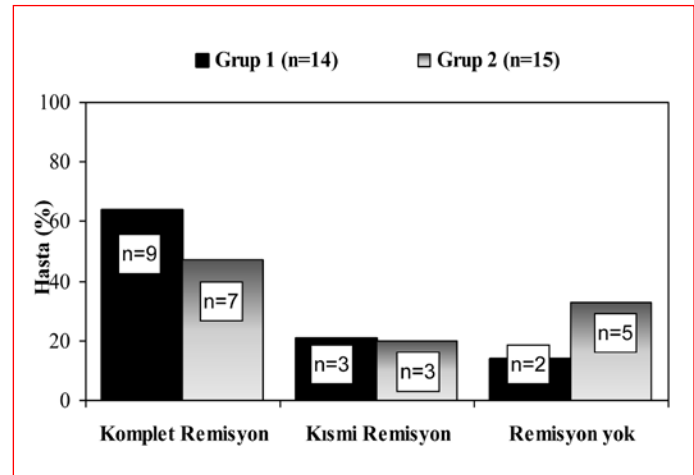
iki aylık izlem sonunda tedavi yanıtı değerlendirildi. Tam remisyon; proteinüri<0,3 g/gün, serum albumin>2,5 g/dL ve kısmi remisyon; proteinüri=0,3-3 g/gün, serum albumin>2,5 g/dL olarak değerlendirildi. Proteinüri>3 g/gün ve serum albumin<2,5 g/dL olan hastalar tedaviye yanıtız olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. İstatistiksel analiz bilgisayarda SPSS ver. 13.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analizde: ANOVA, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı; p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo I'de sunulmuştur. Yaş, cinsiyet, beden kitle indeksleri (BKİ), sigara içme durumları ve hipertansiyon açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların böbrek biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde hastalar MPGN tip 1, 2 ve sınıflandırılmamış olarak üç grupta incelenmiştir. Hasta grupları arasında biyopsi sonuçları açısından da istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Grup 1 ve grup 2 kan basınçları, bazal hemoglobin, serum kreatinin, total protein, albumin, total kolesterol, 24 saatlik proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızları (GFH) açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı fark bulunmadı. Tüm hastalar 12 ay boyunca tedavi aldılar. Grup 1'de 12 hastada (%85,7) (9 tam ve 3 kısmi), grup 2'de 10 hastada (%66,6) (7 tam ve 3 kısmi) remisyon gözlemlendi (p=0,316) (Şekil 1). Hasta gruplarının remisyon oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bir yıl içinde hiçbir hastada diyaliz ihtiyacı olmadı. Bir yıllık tedavinin sonunda grup 1 (5,83±2,91 g/gün) ve grup 2'nin (5,37±4,05 g/gün) bazal proteinüri düzeyleri sırasıyla 0,21±0,42 g/gün (p=0,005) ve 1,92±3,31 g/gün (p=0,037) düzeylerine geriledi (Şekil 2). Her iki grupta 24 saatlik proteinüri

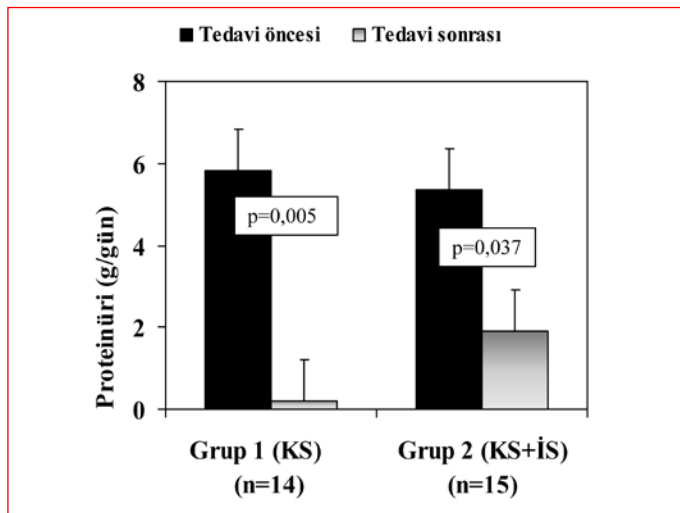


Şekil 1: Hasta gruplarının remisyon oranları. Grup 1'de 12 (%85,7) (9 tam ve 3 kısmi) hastada, grup 2'de 10 hastada (%66,6) (7 tam ve 3 kısmi) remisyon gözlemlendi (p=0,316).

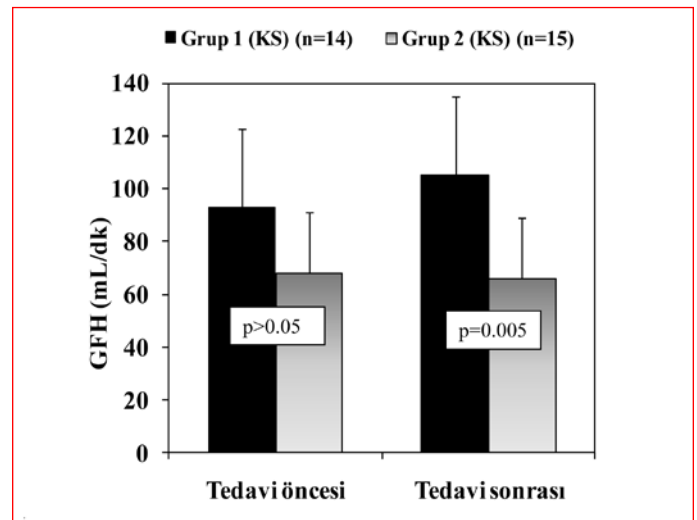
Tablo I: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Grup 1 KS n=14	Grup 2 Düşük doz KS+IS n=15	p değeri
Yaş (yıl)	28 ± 12	30 ± 15	AD
Erkek : Kadın (n)	8:6	9:6	AD
BKİ (kg/m ²)	24,6 ± 4,1	24,2 ± 3,9	AD
Sigara (var/yok)	2/12	1/14	AD
Hipertansiyon (n, %)	10 (%71)	8 (%53)	AD
MPGN tip 1	8 (%57)	3 (%20)	AD
MPGN tip 2	1 (%7)	4 (%27)	AD
MPGN Sınıflanmamış	5 (%36)	8 (%53)	AD
Sistolik KB (mmHg)	145 ± 18	132 ± 17	AD
Diastolik KB (mmHg)	90 ± 9	84 ± 14	AD
Hb (g/dL)	11,9 ± 1,3	11,9 ± 2,8	AD
Kreatinin (mg/dL)	1,11 ± 0,43	1,49 ± 0,85	AD
T. Protein (g/dL)	5,43 ± 1,13	5,51 ± 1,51	AD
Albumin (g/dL)	2,81 ± 0,71	2,91 ± 1,18	AD
Proteinüri (g/gün)	5,83 ± 2,92	5,37 ± 4,05	AD
GFH (ml/dak)	92,6 ± 52,1	67,9 ± 33,8	AD
T. Kolesterol (mg/dL)	305 ± 75	266 ± 108	AD

Kısaltmalar: KS: kortikosteroid, IS: immüsupresif tedavi, AD: anlamlı değil, BKİ: beden kitle indeksi, MPGN: membranoproliferatif glomerülonefrit, KB: kan basıncı, GFH: glomerüler filtrasyon hızı



Şekil 2: Grupların tedavi öncesi ve sonrası proteinüri düzeyleri. Bir yıllık tedavinin sonunda grup 1 (5,83 ± 2,91 g/gün) ve grup 2'nin (5,37 ± 4,05 g/gün) bazal proteinüri düzeyleri sırasıyla 0,21 ± 0,42 g/gün ve 1,92 ± 3,31 g/gün düzeylerine geriledi.



Şekil 3: Grupların tedavi öncesi ve sonrası GFH değerleri.

Tablo II: Tedavinin 1. yılında hastaların klinik özellikleri.

	Grup 1 KS n=14	Grup 2 Düşük doz KS+IS n=15	p değeri
Sistolik KB (mmHg)	125 ± 14	130 ± 19	AD
Diastolik KB (mmHg)	77 ± 6	85 ± 12	AD
Hb (g/dL)	11,9 ± 1,3	11,9 ± 2,8	AD
Kreatinin (mg/dL)	0,95 ± 0,36	1,42 ± 0,62	0,038
T.protein (g/dL)	6,66 ± 0,60	6,59 ± 1,22	AD
Albumin (g/dL)	3,80 ± 0,36	3,95 ± 0,80	AD
Proteinüri (g/gün)	0,21 ± 0,42	1,92 ± 3,31	AD
GFH (ml/dak)	105 ± 40	66 ± 23	0,005
T. kolesterol (mg/dL)	169 ± 33	190 ± 60	AD

Kısaltmalar: KS: kortikosteroid, IS: immüsupresif tedavi, AD: anlamlı değil, KB: kan basıncı, GFH: glomerüler filtrasyon hızı

Tablo III: Hasta gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası özellikleri.

	Grup 1= KS n=14	Grup 2=↓KS+IS n=15	p değeri
Tedavi öncesi			
Proteinüri (g/gün)	5,83 ± 2,92	5,37 ± 4,05	AD
GFH (ml/dak)	92,6 ± 52,1	67,9 ± 33,8	AD
Kreatinin (mg/dL)	1,11 ± 0,43	1,49 ± 0,85	AD
Albumin (g/dL)	2,81 ± 0,71	2,91 ± 1,18	AD
Tedavi sonrası			
Proteinüri (g/gün)	0,21 ± 0,42	1,92 ± 3,31	AD
GFH (ml/dak)	105 ± 40	66 ± 23	0,005
Kreatinin (mg/dL)	0,95 ± 0,36	1,42 ± 0,62	0,038
Albumin (g/dL)	3,80 ± 0,36	3,95 ± 0,80	AD

düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlemlendi. Tedavinin birinci yılında hastaların klinik özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir. Tedavinin birinci yılında kan basınçları, hemoglobün değerleri, total protein, albumin, proteinüri ve total kolesterol düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Bununla beraber, tedavinin 1. yılında grup 1'in ortalama GFH'si (105±40 mL/dak) grup 2'nin GFH'sinden (66±23 mL/dak) anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,005) (Tablo II ve Şekil 3). Bu bulgu ile uyumlu olarak grup 1'in serum kreatinin değeri (0,95±0,36 mg/dL) grup 2'den (1,42±0,62 mg/dL) anlamlı oranda düşük bulundu (p=0,038) (Tablo III).

TARTIŞMA

İdiopatik MPGN, glomerülonefritlerin nadir görülen nedenlerinden biridir ve göreceli olarak kötü prognozudur (5,6). İdiopatik MPGN'de tedavi, proteinüri düzeyine ve böbrek yetmezliğinin derecesine göre belirlenir. Nefrotik düzeyde proteinürisi olmayan hastalar nispeten iyi seyirli olduğu için özgül tedavi endikasyonu yoktur (1,7,8). İdiopatik MPGN'nin optimal tedavisi tartışmalıdır; kortikosteroidler, immüsupresif diğer ajanlar, anti-trombositler ilaçlar (aspirin, dipiridamol), plazmaferez ve biyolojik ajanlar tedavide kullanılabilir (1,8-10). Membranoproliferatif glomerülonefritli çocuklarda KS

tedavisinin yararı gösterilmiştir ancak erişkinlerde veriler bu tedavinin etkinliğini net olarak ortaya koyamamıştır (11). Kortikosteroid ve anti-trombositler ilaç tedavilerinin değerlendirildiği ilerleyici hastalık riski olan idiopatik MPGN'li hastalarla yapılan çalışmalarda kontrol grubu olmayışı ya da geriye dönük kontrol yapılmış olması eksiklidir (9,12,13). Bu çalışmada bazalde nefrotik düzeyde proteinürisi olan ve böbrek işlevleri korunmuş hastalara uygulanan iki tedavi yaklaşımı (KS'in tek başına kullanımı ile düşük doz KS ile birlikte diğer bir immünsupresif ajan içeren kombinasyon tedavisi) karşılaştırılmıştır. Literatürde KS tedavisi ile ilgili veriler tartışmalı olmasına karşın bizim çalışmamızda KS tedavisi ile proteinüride anlamlı bir azalma saptadık. Faedda ve ark.nın yaptıkları çalışmada pulse KS tedavisi sonrası oral prednisolon ve siklofosfamid tedavisi ile MPGN'li 19 vakanın 15'inde tam, 3'ünde kısmi remisyon sağlanmıştır. Siklofosfamidin remisyon induksiyonunda ve MPGN'li vakaların SDBY'ne ilerlemesini durdurmada etkili olduğu gösterilmiştir (14). Orłowski ve ark.nın (15) yaptıkları çalışmada nefrotik düzeyde proteinürisi olan MPGN'li 50 vaka prednisolon, azathioprine, klorambusil veya siklofosfamid ile tedavi edilmiştir. Sonuçta prednisolon+azathioprine+klorambusil veya siklofosfamidten oluşan üçlü tedavinin proteinüriyi azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir (15). Jones ve ark.nın (3) yaptıkları geriye dönük çalışmada KS+MMF tedavisi alan idiopatik MPGN'li 5 hasta ile immünsupresif tedavi almayan 6 hastanın kayıtları incelenmiş ve KS+MMF tedavisi alan grupta proteinürinin anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir. Biz de araştırmamızda hem sadece KS tedavisi alan grupta, hem de düşük doz KS+MMF veya siklofosfamid veya azathioprine tedavisi alan grupta proteinürinin anlamlı oranda azaldığını gösterdik. Çalışmamızda sadece KS alan grupla kombine tedavi alan grup arasında 1. yıl sonunda proteinüri düzeyleri açısından anlamlı fark saptamadık ancak kombine tedavi alan grupta 1. yıl sonunda proteinüri daha yüksekti ve bu durum 2. gruptaki geniş standart sapmaya bağlı olabilir. Ayrıca 1. yılın sonunda serum kreatinin değerleri KS alan grupta anlamlı olarak daha düşük ve buna bağlı olarak GFH daha yüksekti. Bu durum, KS'li kombine tedavi verdiğimiz grupta istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da tedavi öncesi ortalama bazal kreatinin değerinin daha yüksek ve bazal GFH'nin daha düşük olmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak yetişkin MPGN'li hastaların tedavisinde düşük doz KS tedavisi ile birlikte diğer immünsupresiflerden oluşan kombinasyon tedavilerinin tek başına KS tedavisi ile karşılaştırıldığında önemli bir üstünlüğü gözlenmedi. Araştırmamız sadece KS alan MPGN'li hastalar ile düşük doz KS+diğer immünsupresif tedavileri alan hastaları karşılaştırması açısından önemlidir. Ancak geriye dönük bir çalışma olması ve hasta sayısının az olması çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarıdır. Bu konuda daha fazla hastanın incelendiği, randomize kontrollü ve daha geniş kapsamlı ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Alchi B, Jayne D: Membranoproliferative glomerulonephritis. Educational Review. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1409-1418
2. Orth SR, Ritz E: The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-1211
3. Jones G, Juszcak M, Kingdon E, Harber M, Sweny P, Burns A: Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3160-3164
4. Schena FP: Primary glomerulonephritides with nephrotic syndrome. Limitations of therapy in adult patients. *J Nephrol* 1999; 2: 125-130
5. Levin A: Management of membranoproliferative glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70: 41-46
6. Nakopoulou L: Membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 71-73
7. D'Amico G, Ferrario F: Mesangiocapillary glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 159-166
8. Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, Haycock GB, Hicks J: Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types 1 and 2 in children and adults and long term prognosis. *Am J Med* 1983; 74: 175-192
9. Schena FP, Cameron JS: Treatment of proteinuric glomerulonephritides in adults. *Am J Med* 1988; 85(3): 315-326
10. Strife CF, Jackson EC, McAdams AJ: Type III membranoproliferative glomerulonephritis: Long-term clinical and morphologic evaluation. *Clin Nephrol* 1984; 21: 323-334
11. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM Jr: Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone-a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992; 6(2): 123-130
12. Donadio JV JR, Offord KP: Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 445-451
13. West CD: Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: An approach to management. *Kidney Int* 1986; 29: 1077-1093
14. Faedda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E: Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1994; 67: 59-65
15. Orłowski T, Rancewicz Z, Lao M, Juskowa J, Klepacka J, Gradowska L, Morzycka-Michalik M, Glyda J: Long-term immunosuppressive therapy of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Klin Wochenschr* 1988; 66(20): 1019-1023