

# Monoklonal Gammopati ile birliktelik gösteren glomerülonefritler: iki olgu

GLOMERULONEPHRITIS ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY: TWO CASES

Serkan YILDIZ<sup>1</sup>, Evrim BOZKAYA<sup>1</sup>, Mehtat ÜNLÜ<sup>2</sup>, Mehmet Ali ÖZCAN<sup>3</sup>, Caner ÇAVDAR<sup>1</sup>, Aykut SİFİL<sup>1</sup>, Ali ÇELİK<sup>1</sup>, Sülen SARIOĞLU<sup>2</sup>, Taner ÇAMSARI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>3</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

### ÖZ

Plazma hücresi hastalıkları veya monoklonal gammopatiler; plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalması nedeniyle immünglobulinlerin aşırı üretilmesi sonucu meydana gelen bir grup hastalıktır. Plazma hücresi hastalıklarında karşılaşılan en önemli problemlerden birisi de böbrek hastalıklarıdır. Bu yazıda monoklonal gammopati ile birliktelik gösteren farklı iki glomerülonefrit olgusu sunulmuştur. İlk olgumuz 51 yaşında ve erkekti. Anemi, akut böbrek yetmezliği (ABY) ve izole mikroskopik hematüri nedeniyle nefroloji polikliniğine sevk edildi. Hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), böbrek hastalığı ve nefrotoksik ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Böbrek biyopsisi yapıldı ve C3 glomerülonefriti (C3GN) tanısı konuldu.

İkinci olgumuz 69 yaşında ve erkekti. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), HT, DM ve kronik iskemik kalp hastalığı öyküsü vardı. Nefroloji poliklinik izleminde son bir yılda proteinüride dikkat çekici bir artış gözlemlendi. Nefrotik düzeyde proteinürisi vardı, hematürisi yoktu. Atipik proteinüri düşünüldü, böbrek biyopsisi yapıldı ve membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) tanısı konuldu.

Her iki olguda klinik izlemi sırasında Monoklonal Gammopati açısından araştırıldı. Her iki olguda da; serum protein elektroforezinde gamma bölgesinde keskin bant ve immünfiksasyonda IgG-Kappa monoklonal gammopati saptandı. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı, multipl miyelom tanısı konuldu.

Dolaşımdaki paraproteinler çeşitli böbrek hastalıklarına neden olurlar ve özellikle glomerülleri etkileyebilirler. Histopatolojik olarak MPGN ve C3GN tanısı konulduğunda monoklonal gammopatilerin de arasında olduğu ikincil nedenler mutlaka araştırılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Monoklonal Gammopati, C3 Glomerülonefriti, Membranoproliferatif Glomerülonefrit

### ABSTRACT

Plasma cell diseases or monoclonal gammopathies are group of disorders which occur as a result of uncontrolled proliferation of plasma cells and over production of immunoglobulins. One of the important problems encountered in plasma cell disorders is renal diseases. Herein, we present two different cases of glomerulonephritis which are associated with monoclonal gammopathy.study. Both the scale and the data collection sheet was applied to the students in classes or in a study environment.

**Serkan YILDIZ**  
Dokuz Eylül Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Nefroloji BD  
İZMİR

First case was a 51 year-old-man with anemia, acute renal failure (ARF) and isolated microscopic hematuria whom were referred to nephrology outpatient clinic. He had no history of hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), renal disease and nephrotoxic drug usage. Renal biopsy was done and diagnosed as C3 glomerulonephritis (C3GN).

Second case was a 69 year-old-man whom had a history of chronic renal failure (CRF), HT, DM and chronic ischemic heart disease. He had a progressively increased proteinuria for a one year during the nephrology outpatient clinic follow-up. He had nephrotic proteinuria and no hematuria. Atypical proteinuria was considered. Renal biopsy was done and diagnosed as membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN).

Both of the cases were investigated for monoclonal gammopathy during the inpatient clinic follow-up. A sharp band was detected in protein electrophoresis and IgG-Kappa monoclonal gammopathy was observed in immunofixation in both of the cases. Bone marrow aspiration and biopsy were done and diagnosed as multiple myeloma.

The circulating paraproteins cause a diversity of kidney diseases and they can affect the glomeruli especially. If patient is diagnosed as MPGN or C3GN, secondary reasons including the monoclonal gammopathies must be absolutely investigated.

**Keywords:** Monoclonal Gammopathy, C3 Glomerulonephritis, Membranoproliferative Glomerulonephritis

Paraproteinemiler olarak da bilinen monoklonal gamopatiler, farklılaşmış B lenfositlerin (plazma hücreleri) bir veya daha fazla klonun çoğalması ile karakterize bir grup hastalıktır (1). Bu hastalık grubunda immünglobulinlerin tümü veya parçalarından (ağır veya hafif zincir) oluşabilen bir monoklonal protein aşırı miktarda üretilir (2). Bu hastalık grubu bazen böbrek hastalıkları ile birliktelik gösterebilir, glomerülo nefrit ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulgularıyla karşımıza çıkabilirler (3). Tam idrar tetkikinde proteinüri ve/veya hematüri gözlenebilir. Anormal idrar bulgularına sıklıkla kan basıncı yüksekliği ve böbrek yetmezliği eşlik eder. Monoklonal gamopatilerle birliktelik gösteren böbrek hastalıkları çok geniş bir spektrumu kapsar; böbrek biyopsilerinde AL amiloidoz, kast nefropatisi ve proliferatif glomerülo nefritler saptanabilir (4,5,6). Bu yazıda monoklonal gammopati ile birliktelik gösteren farklı iki glomerülo nefrit olgusu sunulmuştur.

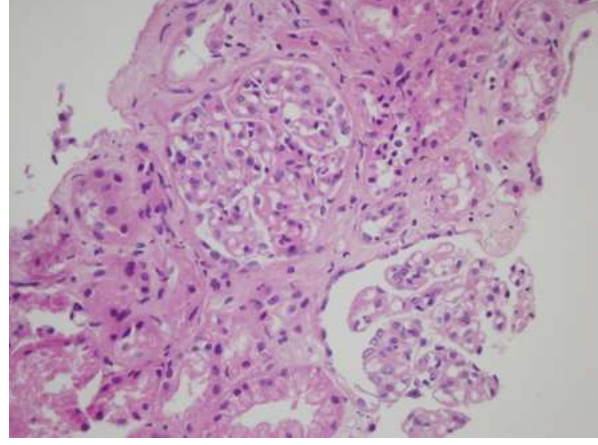
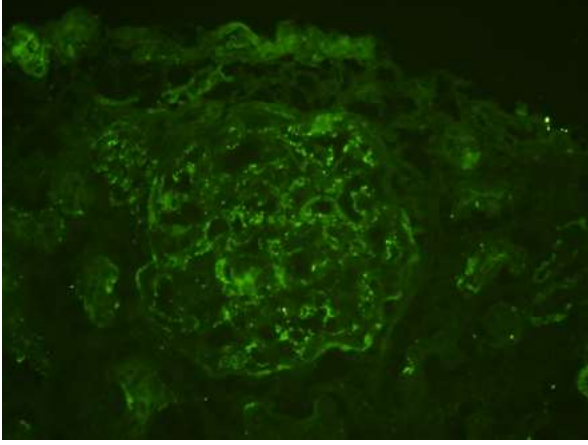
#### OLGU 1

51 yaşında erkek hasta yan ağrısı yakınmasıyla başvurduğu başka bir sağlık kurumundan böbrek yetmezliği ve hematüri nedeniyle nefroloji polikliniğine

sevk edildi. Hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), üriner sistem taş hastalığı, böbrek hastalığı ve nefrotoksik ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Fizik muayene bulguları olağandı. Kan biyokimyasında üre azotu 26,9 mg/dL ve kreatinin 2,27 mg/dL saptandı. Tam kan sayımında hemoglobin düzeyi 9,3 gr/dL saptandı. İzole mikroskopik hematürisi vardı. Nefroloji kliniğine yatırıldı. Batın ultrasonografi (USG) incelemede her iki böbrek olağandı. Serum kompleman düzeyleri ve immüno serolojik incelemeler olağandı. Hastanın daha önce yapılan laboratuvar tetkiklerinde böbrek işlevleri olağandı. İdrar incelemesinde dismorfik eritrositler ve eritrosit silindirleri gözlemlendi. Akut böbrek yetmezliği (ABY) ve glomerüler kaynaklı hematüri düşünülen hastada etyolojiyi aydınlatmak amacıyla böbrek biyopsisi yapıldı. Histopatolojik incelemede; ışık mikroskopisinde glomerüllerde bazal membranlarda belirgin kalınlaşma, mezangiyal matrikste genişleme, immünofloresan (IF) incelemede mezangiyal matrikste C3 birikimi gözlemlendi (Resim 1). Hastaya C3 glomerülo nefriti (C3GN) tanısı konuldu. Anemi nedeniyle hematoloji konsültasyonu istendi. Serum protein elektroforezinde gamma bölgesinde keskin bant, immünfiksasyonda IgG-Kappa monoklonal

gammopati saptandı. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisinde interstisyumda belirgin artış gösteren yer yer agregat oluşturan CD38 pozitif

plazma hücre infiltrasyonu saptandı. Multipl miyelom tanısı konuldu ve ayaktan kemoterapi planlanmak üzere taburcu edildi.

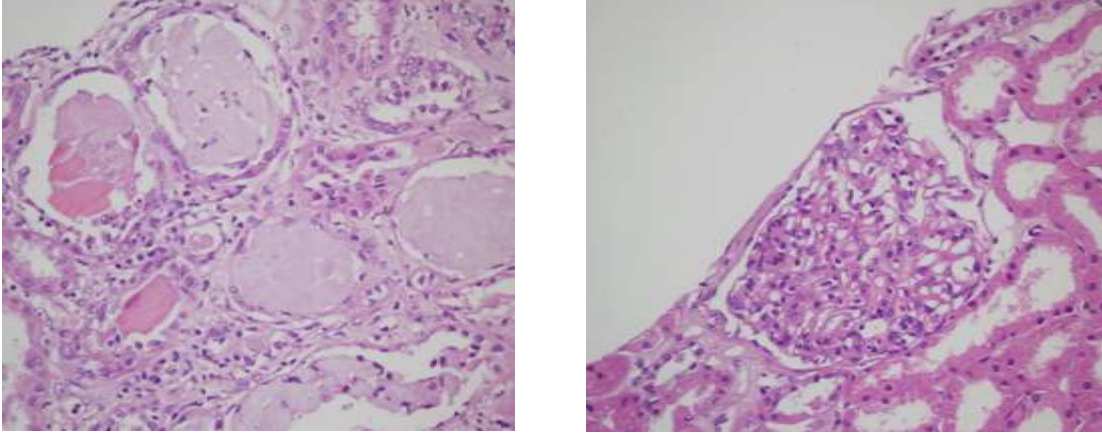


**Resim 1.** Işık mikroskopisinde glomerüllerde bazal membranlarda belirgin kalınlaşma, mezangiyal matrikste genişleme (HEx20), immünfloresan incelemede mezangiyal matrikste C3 birikimi (x40).

## OLGU 2

69 yaşında erkek hasta kronik böbrek yetmezliği (KBY), HT, DM ve kronik iskemik kalp hastalığı tanularıyla takip ediliyordu. Kan şekeri regülasyonu için oral antidiyabetik, kan basıncı regülasyonu için fosinopril ve metoprolol kullanmaktaydı. Kan şekeri ve kan basıncı regüle idi. Göz dibi incelemesinde diyabetik retinopatisi yoktu. Nefroloji poliklinik izleminde son bir yılda proteinüride dikkat çekici bir artış gözlemlendi. Son poliklinik kontrolünde; kan biyokimyasında üre azotu 31,4 mg/dL, kreatinin 1,90 mg/dL idi. 24 saatlik idrarda 7,1 gr/gün protein atılımı saptandı. Hematürisi olmayan hasta nefroloji kliniğine yatırıldı. Batın USG incelemede her iki böbrek parankim ekojenitesi grade 1 artmıştı. Serum kompleman düzeyleri ve immüno serolojik incelemeler olağandı. Diyabetik retinopatisi olmayan ve izlemde proteinüride olağan dışı artış gözlenen hastada etyolojiyi aydınlatmak amacıyla

böbrek biyopsisi yapıldı. Histopatolojik incelemede; ışık mikroskopisinde bazal membranlarda çift kontur (tren rayı görünümü), mezangiyal matrikste genişleme ve sellülarite artışı, endokapiller proliferasyon gözlemlendi (Resim 2). Hastanın böbrek biyopsisinde membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN) ile uyumlu bu bulgular dışında tübüllerde tıkaçıcı, iri ve parçalanmış kast yapıları olması nedeniyle paraproteinemiler açısından araştırılması önerildi. Tam kan sayımında hemoglobin düzeyi 8,5 gr/dL idi. Hematoloji konsültasyonu istendi. Serum protein elektroforezinde gamma bölgesinde keskin bant, immünfiksasyonda IgG-Kappa monoklonal gammopati saptandı. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisinde hematopoetik hücreleri büyük oranda ortadan kaldıran CD38 pozitif diffüz neoplastik plazma hücre infiltrasyonu saptandı. Multipl miyelom tanısı konuldu ve ayaktan kemoterapi planlanmak üzere taburcu edildi.



**Resim 2.** Işık mikroskopisinde bazal membranda çift kontur, mezangiyal genişleme ve proliferasyon dışında tübülde tıkaçıcı, iri ve parçalanmış cast yapıları (HEX20).

## TARTIŞMA

Plazma hücresi bozuklukları veya monoklonal gammopatiler, B lenfosit ve plazma hücresi ile ilgili hastalıkları kapsar. Antikor yapımında rol alan bu hücrelerin kontrol dışı çoğalmasının yanı sıra, çoğalan bu hücrelerin ürettiği yapısal olarak homojen bir gamma globulin (M proteini) varlığı ve artışı söz konusudur. Plazma hücresi hastalıklarında karşılaşılan en önemli problemlerden birisi de böbrek hastalıklarıdır. Böbrek hasarının oluşumunda birçok değişik faktör rol oynamakla birlikte monoklonal immünglobulin hafif zincirleri olayın patogenezinde en önemli yeri tutar. Böbrek hasarı glomerüller, tübül veya interstisyel olabilir (7).

Plazma veya B hücresi kaynaklı monoklonal immünglobulinler iki farklı mekanizmayla proliferatif glomerülo nefrite yol açabilirler. Birincisi; glomerüllerde monoklonal immünglobulin depolanması doğrudan klasik kompleman yolağını aktive ederek glomerülo nefrit oluşumuna yol açabilir. İkincisi; monoklonal immünglobulinler alternatif kompleman yolağını regüle eden proteinleri inhibe eder, alternatif yolağa bağlı kompleman faktörlerinin glomerüller birikimine neden olur ve dolaylı yoldan glomerülo nefrit oluşumuna yol açabilir (8).

Glomerülo nefritler; glomerüllerde inflamasyon ve hücresel proliferasyon ile birlikte ortaya çıkan, hematüri ve/veya proteinüri ile karakterize bir klinik tablodur (9). Glomerülo nefritler birincil glomerül hastalığına bağlı olabileceği gibi sistemik bir hastalık sürecinin parçası olarak da ortaya çıkabilirler (10). Tüm glomerülo nefrit formları maligniteler ile birliktelik gösterebilir, ancak bu durum nadir olarak görülür.

MPGN anormal glomerüller değişiklikler için tanımlayıcı bir terminolojidir ve tipik histolojik bulgular ile karakterize bir glomerüller hastalığıdır (11). MPGN daha önceki yıllarda elektron mikroskopisindeki anormal immün kompleks birikimlerinin yerleşim yerine göre kategorize ediliyordu. Son yıllarda ise, immünohistokimyasal olarak anormal immünglobulin ve C3 varlığını veya yokluğuna dayanan daha patojenik bir sınıflandırma kullanılmaya başlanmıştır. IF incelemede belirgin C3 birikimi olan MPGN tipine C3 glomerülopati adı verilmiştir (12).

MPGN ve C3GN tanısı alan hastalarda monoklonal gammopati insidansı yüksektir (13). Literatürde monoklonal gammopatilerin immün kompleks tipi MPGN ve C3GN ile birlikteliği gösterilmiştir (14). Bu nedenle herhangi bir gerekçeyle böbrek biyopsisi yapılan ve histopatolojik incelemede proliferatif glomerülo nefrit saptanan hastaların paraproteinemiler açısından

araştırılması önerilmektedir (15). Paraproteinemi açısından yapılacak değerlendirme serum ve idrar protein elektroforezini ve immünfiksasyonu kapsamalıdır. Bu testlerde monoklonal immünglobulin saptandığı takdirde plazma hücreli hastalığını dışlamak için kemik iliği incelemesi yapılmalıdır.

Bu yazıda sunulan iki olgunun böbrek hastalığı açısından klinik tabloları farklıdır. İlk olguya nedeni belli olmayan ABY ve izole mikroskopik hematüri nedeniyle böbrek biyopsisi yapılmış ve C3GN tanısı konulmuştur. İkinci olguya ise diyabetik nefropatinin klinik seyrine uymayan proteinüri artışı nedeniyle böbrek biyopsisi yapılmış ve MPGN tanısı konulmuştur. Her iki olguda paraproteinemi açısından araştırılmış ve plazma hücreli hastalığı saptanmıştır. Her iki olguya da glomerülo nefrit açısından özel tedavi verilmemiş, multipl miyelom nedeniyle kemoretapi başlanmıştır.

Glomerülo nefrit terimi genellikle immünolojik mekanizmalarla ortaya çıkan birincil glomerüler hastalıklar için kullanılan bir isimlendirmedir. Glomerülo nefritler bazen proliferatif, bazen ise proliferatif özellikleri olmadan karşımıza çıkabilirler. MPGN ve C3GN gibi proliferatif glomerülo nefrit tanısı konulan hastalarda; klinik değerlendirme ve izlem sırasında otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve paraproteinemiler mutlaka akılda tutulmalı ve araştırılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet* 2015;385(9983):2197-208.
2. Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89:999-1009.
3. Al-Hussain T, Hussein MH, Al Mana H, Akhtar M. Renal involvement in monoclonal gammopathy. *Adv Anat Pathol* 2015;22:121-34.
4. Leung N, Nasr SH. Myeloma-related kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21:36-47.
5. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011;8:43-51.
6. Santostefano M, Zanchelli F, Zaccaria A, Poletti G, Fusaroli M. The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies. *J Nephrol* 2005;18:659-75.
7. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:2007-17.
8. Merlini G, Pozzi C. Mechanisms of renal damage in plasma cell dyscrasias: an overview. *Contrib Nephrol* 2007;153:66-86.
9. Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int* 2014;86:905-14.
10. Mathieson PW. Glomerulonephritis: is it worth worrying about? *Clin Med* 2005;5:264-6.
11. Bomback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:634-42.
12. Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S. Update on membranoproliferative GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:600-8.
13. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1284-93.
14. Wu B, Chen P, Wang W, Li F, Zou S, Cheng Y. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with IgA-λ monoclonal gammopathy. *Ann Hematol* 2014;93:359-60.
15. Zand L, Kattah A, Fervenza FC, et al. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis* 2013;62:506-14. İstatistiksel Analiz