

FOKAL GLOMERÜLER SKLEROZ : KLİNİK, LABORATUVAR, PATOLOJİK BULGULAR, TEDAVİ VE PROGNOZU (20 OLGU NEDENİYLE)

Necmiye Tümer*

Nefrotik sendrom ödem, proteinüri, hipoalbüminemi ve hiperkolesterolemi ile karakterize bir klinik antitedir. Çocuklarda ve yetişkinlerde olmak üzere her yaşta görülebilir. Primer böbrek hastalığının gidişi ya da böbreği tutan sistemik hastalıkların gidişi sırasında oluşabilir. Buna göre primer ya da sekonder olmak üzere iki gruba ayrılabilir 1,10,21,27,31,32,34.

Bugün nefrotik sendromun aşağıdaki klinik ve patolojik sınıflandırılması kabul edilmektedir 6,27,33,34.

1. Minimal değişimli nefrotik sendrom (lipoid nefroz)
2. Fokal glomerüler skleroz
 - A. Fokal segmental hiyalinoz ya da skleroz
 - B. Fokal global fibrozis
3. Yaygın proliferatif glomerulonefrit
 - A. Eksudatif
 - B. Mezanşiyal
 - C. Fokal
 - D. Yarım ay oluşumu ile birlikte (Crescent)
 - E. Membranoproliferatif
4. Membranöz (Ekstramembranöz ya da epimembranöz)
5. İlerlemiş kronik glomerulonefrit.

Fokal glomerüler skleroz başlangıçta lipoid nefrozun son evresi olarak tarif edilmişse de klinik, morfolojik, immünolojik ve tedavilerindeki ayrılıklarıyla glomerüler hasarın bu iki örneğinin patogenetik olarak ilgili olmadığı ve iki ayrı antite olduğu kabul edilmiştir (15,17,22).

Fokal glomerüler skleroz devamlı mikroskopik hematüri, selektif olmayan ve steroide dirençli proteinüri ve erken evrede hipertansiyonun görülmesiyle birlikte

* A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. Kl. Doçenti.

bulunan ilerleyici ve nonproliferatif bir böbrek hastalığıdır. Sıklıkla nefrotik sendromun tüm bulguları hastalıkla birlikte (15).

Bu çalışma fokal glomerüler sklerozlu 20 olgunun klinik, laboratuvar ve patolojik bulgularını, tedaviye cevabı ve prognozlarını içermektedir.

MATERYEL VE METOD

Amerika Pittsburgh Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniği Nefroloji Bölümünde Mart-1973 ve Haziran-1975 ayları arasında nefrotik sendrom tanısı konulan hastalardan, patolojik tanısı fokal glomerüler skleroz olanlarda araştırma yapıldı.

Nefrotik sendrom tanısı ödem, proteinüri (24 saatte 50 mg/kg. dan fazla), hipoalbuminemi (100 ml. de 3 g. dan az), hipoproteinemi (100 ml. de 6 g. dan az), hiperkolesterolemi (100 ml. de 225 mg. dan fazla) bulgularıyla, fokal glomerüler skleroz tanısı ise böbrek biopsisi ile konuldu.

Sistemik lupus eritematozus, anaflaktoid purpura gibi sekonder nefrotik sendrom tablosu gösteren sistemik hastalıklar kendilerine özgü laboratuvar bulguları ile tanımlanarak araştırma dışında bırakıldı.

Bu şekilde çalışmamız içine 20 hasta alınmıştır. Bu hastalarımızdan 7 tanesi erkek, 13 tanesi kızdır. Ortalama başlangıç yaşı 8.2 dir. (En küçük yaş: 2, en büyük yaş: 12.5).

Aynı hastanede tedavi edilmeleri nedeniyle hastalarımızda tedavi protokolu aynıdır. Steroid tedavisinde en az sodyum retansiyonuna neden olmasıyla prednison tercih edilmiş 2 ve başlangıç tedavisi olarak 1 ay süre ile her gün verilmek üzere günde 2 mg./kg. olarak kullanılmıştır. Remisyon elde edilemeyince, steroidlerin yan etkisini azaltmak için günlük doz aynı kalmak fakat gün aşırı verilmek üzere prednison 2 ay daha kullanılmış 3 ve bu süre içinde antimetabolitlerden biri ile kombine edilmiştir. Bu antimetabolitlerden bir tanesi son 2 aylık süre içinde ve her gün verilmek üzere Cytosan günde 3 mg/kg., Chlorambucil günde 0.2 mg/kg. İmüran günde 2-3 mg/kg olarak kullanılmıştır. Vakalara uygulanan doz ve sürelerin en az yan etki gösterdiği ve remisyon için yeterli olduğu literatürde kabul edilmektedir (1,4,14,24,28).

Hastalarımızdan 13 tanesinde bu kombinasyonlardan prednison ve cytoxan, 6 tanesinde prednison ve chlorambucil ve 1 tanesinde de prednison ve imüran kombinasyonları kullanılmıştır.

Vakalarımızın önemli klinik bulguları tablo 1 de, önemli laboratuvar bulguları tablo 2 de, tedavi ve prognozları da tablo 3 de gösterilmiştir.

TABLO : I

Vaka No.	Cins	Yaş	Ödem	Hipertansiyon*
1	E	12.3	Pretibial Periorbital	+
2	K	10.5	Pretibial Periorbital	-
3	E	8.5	Anazarka	+
4	E	9.5	Pretibial Periorbital	-
5	K	11	Pretibial Periorbital	-
6	E	9	Yaygın	-
7	E	10.5	Pretibial Periorbital	-
8	K	9	Pretibial Periorbital	+
9	K	12.5	Peritibial Periorbital	+
10	K	6	Pretibial Periorbital	-
11	E	6	Yaygın	-
12	K	7	-	-
13	K	4	Yaygın	-
14	K	8	Yaygın	-
15	K	10	Pretibial Periorbital	+
16	K	6.5	Anazarka	+
17	K	2	Pretibial Periorbital	-
18	K	7	Yaygın	-
19	K	7.5	-	+
20	E	6.5	Pretibial Periorbital	-

* Hipertansiyon : Kan basıncının 140/90 mm/Hg. dan büyük olması

TABLO : II

Vaka No.	Total kan proteinleri % g.	Albumin % g.	Kolesterol % mg.	BUN % mg.	S. Creatinin % mg.	Creatinin klirens ml/dak/1.73 m ²	Kompleman $\text{C}_3 \text{C}_4$	Proteinüri g/24 s.	Hematüri
1	4	1.5	480	40	1.3	67.5	N N	8	Makroskopik
2	4.8	1.5	320	10	0.9	90	N N	4	Mikroskopik
3	3.5	1.4	350	11	0.9	95	N N	4.5	Mikroskopik
4	4.3	1.9	480	16	1.1	90	N N	4.5	Mikroskopik
5	3.5	1.5	400	16	0.4	100	N N	6	Mikroskopik
6	4	2	480	12	0.7	93	N N	3.5	Mikroskopik
7	4.8	1.9	350	16	0.6	110	N N	4.1	Mikroskopik
8	4.4	1.2	570	18	0.85	105	N N	4.5	Mikroskopik
9	4.7	2.3	620	11	0.75	92	N N	4.8	Mikroskopik
10	4.7	1.3	320	11	0.9	95	N N	4	
11	4.1	0.7	600	100	2	50	N N	8.5	Mikroskopik
12	3.9	1	220	40	1.8	70	N N	5	Mikroskopik
13	4.1	1.1	475	100	4	45	N N	3.4	Mikroskopik
14	4.2	1.2	560	50	2	45	N N	4	Mikroskopik
15	4	0.9	600	150	3	30	N N	3.5	Mikroskopik
16	3.9	1.7	580	70	2	52	N N	7	Mikroskopik
17	3.9	1.5	500	110	3	35	N N	7	
18	3.8	1.9	800	90	1.9	60	N N	5	Mikroskopik
19	3.8	1	380	60	2.5	40	N N	6.5	
20	4	1.8	420	70	2.5	45	N N	3.4	Mikroskopik

Mikroskopik hematüri : İdrar sediminde mikroskobun büyük büyütmesiyle her alanda 5 - 10 dan fazla eritrosit görülmesi.

TABLO : III

Vaka No.	Tedavi					Prognoz
	Prednison	Cytosan	Chlorambucil	İmüran	Kan basıncı yükselme zamanı	Böbrek fonksiyonları bozulma zamanı
1	+	+				17. ayda vefat etti.i
2	+	+			12 ay	13 ay 15. ayda semptomatik tedavideydi.
3	+		+			5 ay 12. ayda semptomatik tedavideydi
4	+	+			9 ay	13 ay 15. ayda semptomatik tedavideydi.
5	+	+			13 ay	14 ay 15. ayda semptomatik tedavideydi
6	+		+		10 ay	10 ay 16. ayda semptomatik tedavideydi
7	+			+	8 ay	11 ay 16. ayda semptomatik tedavideydi
8	+		+			9 ay 1. ayda semptomatik tedavideydi.
9	+	+				5 ay 10. ay semptomatik tedavideydi.
10	+	+				Normal 1. ayda semptomatik tedavideydi.
11	+	+			18 ay	18 ay 42. ayda hasta hemodiyalizdeydi.
12	+		+		15 ay	15 ay 36. ayda hasta semptomatik tedavideydi.
13	+	+			14 ay	16 ay 4.5. yılda hasta hemodiyalizdeydi.
14	+		+		15 ay	15 ay 32. ayda hasta semptomatik tedavideydi.
15	+	+				11 ay 25. ayda hasta vefat etti.
16	+		+			2. yılda hasta vefat etti.
17	+	+			12 ay	12 ay 36. ayda hasta semptomatik tedavideydi.
18	+	+			15 ay	16 ay 21. ayda hasta semptomatik tedavideydi.
19	+	+				9 ay 2. ayda hasta semptomatik tedavideydi.
20	+	+			14 ay	14 ay 25. ayda hasta semptomatik tedavideydi.

TARTIŞMA

Eskiden fokal glomerüler skleroz, minimal değişimli nefrotik sendromun bir komplikasyonu olarak ileri sürülürdü. Fokal lezyonlar bu nedenle böbrek yetersizliğinden ölen nefrozlu hastaların otopsilerinde minimal değişimli nefrotik sendromun skleroza doğru gelişen bir evri olarak kabul edilirdi (11,20,26,29). Bu gün fokal glomerüler skleroz farklı ve belirli bir grup olarak kabul edilmektedir. Nefrotik sendromlu hastalarda selektif olmayan proteinüri, devamlı hematüri, steroide dirençlilik, remisyonların olmayışı, hipertansiyonun erken belirmesi, böbrek yetersizliğine ilerleme fokal glomerüler sklerozun bulunduğunu gösterir. Bu lezyonun erken biopsi örneklerinde saptanması nefrozdan farklı bir antite olduğunu kanıtlayan en önemli bir bulgudur.

Nefrotik sendromlu çocuklarda fokal glomerüler skleroz % 11-12 oranındadır (6,8,20,23,30,33).

Fokal glomerüler skleroz sıklıkla okul yaşı çocuklarında görülmektedir 33. Bir grup araştırmacı (1,9,10,13,14,15,27) erkeklerde daha fazla görüldüğünü, buna karşılık diğer bir ise (8,20,33) kızlarda daha fazla görüldüğünü ileri sürmektedir. Bizim vakalarımızdan 2 tanesi (% 10) okul öncesi evrede, 18 tanesi de (% 90) 6 yaşından sonra başlamıştır. Vakalarımızdan 7 tanesi (% 30) erkek, 13 tanesi de (% 70) kızdır.

Fokal glomerüler sklerozlu vakaların çoğunda ödem ilk belirtidir (1,9,10,13,14,15,27). Bizim 20 vakamızdan 18 tanesinde (% 90) ödem başlangıç semptomuydu.

Hipertansiyon fokal glomerüler skleroz vakalarında başlangıçta % 0-10 arasında bulunmakta, hipertansiyonsuz başlasa bile erken evrede hipertansiyon görülmekte ve başladıktan sonra da sonuna kadar devam etmektedir 8,9,13,23,27. Bizim vakalarımızdan 7 tanesinde (% 35) başlangıçta hipertansiyon vardı, diğer 15 vakada (% 65) ise başlangıçtan 5-18 ay sonra görülmüştür.

Fokal glomerüler skleroz vakalarında devamlı mikroskopik hematüri vardır, seyrek olarak makroskopiktir (8,9,10,13,14,15,23,27,33). Bizim vakalarımızdan başlangıçta 1 tanesinde (% 5) makroskopik, 16 vakada (% 80) ise mikroskopik hematüri saptamış, ancak 3 vakada (% 15) hematüri bulunmamıştır.

Proteinüri fokal glomerüler sklerozda olağan ve devamlı bir bulgudur, ya çok zayıf derecede selektif ya da selektif değildir (8,9,10,13,14,15,23,27,33). Bizim bütün vakamızda (% 100) proteinüri görülmüştür, selektivite tayini yapılmamıştır.

İdrar sediminde lökosit, hiyalin ve granüler silindirler görülmektedir 13. Bizim vakalarımızda da görülmüştür.

Fokal glomerüler sklerozlu hastalarda başlangıçta % 10-20 arasında azotemi görülür, ilerlemiş vakalarda böbrek fonksiyonları % 80-90 arasında bozulur (9,10,13,14,15,20,23,27,33). Bizim vakalarımızda başlangıçta böbrek fonksiyonları 2

vakada (% 10) anormal bulunmuş, diğer vakalarda da 5-18 ay arasında bozulmağa başlamıştır.

Literatürde hipoproteinemi, hipoalbünemi, alfa₂ ve beta globülünde artma, gama globülünde azalma vardır. Bizim vakalarımızda da böyle bulunmuştur.

Vakalarımızda kompleman düzeyi literatürdeki gibi normal bulunmuştur.

Daha önce de belirtildiği gibi fokal glomerüler sklerozlu hastaların **prognozu** daima kötüdür. Başlangıçtan ortalama 5-6 yıl sonra son evre böbrek yetersizliği görülür. Başlangıçta hipertansiyon ve hematüri ile birlikte olan vakalarda böbrek yetersizliği diğerlerine oranla daha erken olarak görülmekte ve hipertansiyon ve hematüri ve bozulan böbrek fonksiyonları hiç bir zaman düzelmeyerek hastalığın bütün seyrinde devam etmektedir (3,6,7,8,9,10,13,14,15,18,23,33).

Başlangıçta hematüri ve hipertansiyon ile birlikte olan vakalarımızın böbrek fonksiyonlarının bozulma zamanı ile olan ilişkisini inceleme yönünden hastalarımız 3 gruba ayrılarak değerlendirme yapılmıştır.

1. gruptaki hematürisiz 3 vakadan (Vaka: 10,17,20) birinde (Vaka: 10) başlangıçtan 12 ay sonra yapılan son kontrol böbrek fonksiyonları normaldi. Diğer 2 vakada başlangıçtan ortalama olarak 13 ay sonra böbrek fonksiyonları bozulmağa başlamıştı.

2. gruptaki başlangıçta hematüri olan 10 vakada (Vaka: 2,3,4,6,7,11,12,13,14,18) böbrek fonksiyonları ortalama olarak başlangıçtan 14.0 ± 0.79 ay sonra bozulmağa başlamıştı.

3. gruptaki başlangıçta hematüri ve hipertansiyonla birlikte olan 7 vakadan (Vaka: 1,3,8,9,15,16,19) 2 tanesinde (Vaka: 1,16) böbrek fonksiyonları başlangıçta bozuktur. Diğer 5 tanesinde başlangıçtan ortalama 5.1 ± 1.47 ay sonra bozulmağa başlamıştı.

Bozulma süresinin hastalık gruplarında normal dağıldığının testi imkânı olmadığından bu süre bakımından karşılaştırılmalar Mann-Whitney testi (U testi) ile yapılmıştır. Süre bakımından 1. grup 2. gruptan farklı bulunmamıştır ($P > 0.05$). 3. grup hem 1. gruptan hem de 2. gruptan daha kısa sürede böbrek fonksiyonlarında bozulma göstermiştir. Aradaki farklılık istatistik olarak önemlidir ($P < 0.01$).

İzleme süresi içinde sadece 3. grupta 3 hasta ölmüştür (Vaka: 1,15,16). Gruplardaki ölüm oranı farklılığın tesadüfen ileri gelip gelmediği kontrol edilmiştir ve farklılığın önemli olduğu saptanmıştır ($P < 0.05$).

Fokal glomerüler skleroz olguları başlangıçta ve hastalığın gidişinde steroid ve immünosupressif tedaviye dirençlidir. Transplantasyon yapılan şahıslarda uygulanan immünosupressif tedaviye rağmen bu tedavinin hastalığın tekrarını ve gidişini etkileyememesi tedaviye dirençli olduklarını destekleyen diğer bir örnektir 12,25. Fokal glomerüler skleroz tanısı konduktan sonra steroid ve immünosupressif tedavinin yardımcı olamayacağı kesindir. Aktif tedavi komplikasyon sekellerinin kontrolüne yönelmelidir 14.

Ö Z E T

Bu çalışmada fokal glomerüler sklerozlu 20 olgunun klinik, laboratuvar, patolojik bulguları, tedavi ve prognozları incelenmiş ve literatür gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

**Focal Glomerular Sclerosis : Clinical, Laboratory,
Pathological Findings, Treatment And Prognosis
(20 Cases)**

In this article the etiology, clinical, pathological and laboratory findings, treatment and prognosis of focal glomerular sclerosis were discussed and the literature has been reviewed.

LİTERATÜR

1. Arneil, G.C. : The Nephrotic Syndrome. *Pediatr. Clin. N. Am.* 18 : 547, 1971.
2. Arneil, G.C. : Treatment of the Nephrosis with Predisolone. *Lancet.* 4 : 409 1956.
3. Arneil, G.C., : Lam, C.N. : Long - Term Assessment of Steroid Therapy in Childhood Nephrosis. *Lancet.* 10 : 819, 1966.
4. Barratt, T.M., Osofsky, S.G., Bercowsky, A., Soothill, J.F. : Cyclophosphamide Treatment in steroid - Sensitive Nephrotic Syndrome of Childhood. *Lancet.* 1 : 55, 1975.
5. Berger, J. Yaneva, H., Hinglais, H., Hinglais, N. : Immunohistochemistry of Glomerulonephritis. *Year Book Med. Publ.* : 11, 1971.
6. Churg, J., Habib, R., White, R.H.R. : Pathology of the Nephrotic Syndrome in Children. *Lancet.* 6 : 20, 1970.
7. Cornfeld, D., Schwartz, M.W. : Nephrosis. A Long-Term Study of Children Treated with Corticosteroids. *J. Pediatr.* 68 : 507, 1966.
8. Glasgow, E.F., White, R.H.R. : «Not so Minimal». *Nephron.* 8 : 403, 1971.
9. Habib, R. : Focal Glomerular Sclerosis. *Kidney Int.* 4 : 355, 1973.
10. Habib, R., Kleinknecht, C. : The Primary Nephrotic Syndrome of Childhood. Classification and Clinicopathologic Study of 406 Cases. *Path. Ann. New York.* : 417, 1971.
11. Hayslett, J.P., Krassner, L.S., Bensch, K.G., Kashgarian, M., Epstein, F.H. : Progression of «Lipoid Nephrosis» to Renal Insufficiency. *New Engl. J. Med.* 281 : 181, 1969.
12. Hoyer, J.R., Vernier, R.L., Najarian, J.S., Raji, L., Simmons, R.L., Michael, A.F. : Recurrence of Idiopathic Nephrotic Syndrome After Renal Transplantation, *Lancet.* 8 : 19, 1972.
13. Hyman, L.R., Burkholder, P.M. : Focal Sclerosing Glomerulonephropathy with Hyalinosis. *J.* 84 : 217, 1974
14. Hyman, R.L. Burkholder, P.M. : Focal Sclerosing Glomerulonephropathy with Segmental Hyalinosis. *Lab. Invest.* 28 : 533, 1973.
15. Jenis, E.H., Teichman, S.T., Briggs, W.A., Sandler, P., Hollerman, C.E., Calcagno,

- P.L., Knieser, M.R., Jensen, G.E., Valeski, J.E. : Focal Segmental Glomerulosclerosis, *Am J. Med.* 57 : 695, 1974.
16. Kaplan, B.S., Bureau, M.A., Drummond, K.N. : The Nephrotic Syndrome in the First Year of Life. Is a Pathologic Classification Possible? *J. Pediatr.* 85 : 615, 1974.
17. Kashgarian, M., Hayslett, J.P., Siegel, N.J. : Lipoid Nephrosis and Focal Sclerosis Distinct Entities or Spectrum of Disease. *Nephron.* 13 : 105, 1974.
18. Makker, S.P., Heymann, W. : The Idiopathic Nephrotic Syndrome of Childhood. *Am. J. Dis. Child.* 127 : 830, 1974.
19. McDonald, R., Wiggelinkhuizen, J., Kashula, R.O.C. : The Nephrotic Syndrome in Very Young Infants. *Am. J. Dis. Child.* 122 : 507, 1971.
20. McGovern, V.J. : Persistent Nephrotic Syndrome. A Renal Biopsy Study. *Australasian Ann. Med.* 13 : 306, 1964.
21. Michael, A.F. : The Nephrotic Syndrome. Phase B. Kidney and Urinary Tract. : 87, 1973.
22. Michael, A.F., Fish, A. : Immunological Mechanism in Renal Disease. Phase B. Kidney and Urinary Tract. : 53, 1973.
23. Nagi, A.H., Alexander, F., Lannigan, R. : Light and Electron Microscopical Studies of Focal Glomerular Sclerosis, *J. Clin. Path.* 24 : 846, 1971.
24. Pennisi, A.J., Grushkin, C.M., Lieberman, E. : Gonadal Function in Children with Nephrosis Treated with Cyclophosphamide. *Am. J. Dis. Child.* 129 : 315, 1975.
25. Raij, L., Hoyer, R.L., Michael, A.F. : Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Recurrence After Transplantation. *Ann. Intern. Med.* 77 : 581, 1972.
26. Rich, A.R. : A Hitherto Undescribed Vulnerability of the Juxtamedullary Glomeruli in Lipoid Nephrosis. *Bull. John Hopkins Hosp.* 100 : 173, 1957.
27. Royer, P., Habib, R., Mathieu H., Broyer, M. : Pediatric Nephrology. W.B. Saunders Co., Phila., London, 1974.
28. Saxena, K.M., Grawford, J.D. : Current Concepts. The Treatment of Nephrosis. *New Engl. J. Med.* 272 : 522, 1965.
29. Siegel, N.J., Kashgarian, M., Spargo, B.H., Hayslett, J.P. : Minimal Change and Focal Sclerotic Lesions in Lipoid Nephrosis. *Nephron.* 13 : 125, 1974.
30. Siegel, N.J., Goldberg, B., Krasner, L.S., Hayslett, J.P. : Long-Term Follow-Up of Children with Steroid-Responsive Nephrotic Syndrome. *J. Pediatr.* 81 : 251, 1972.
31. Smith, F.G., Gonick, H., Stanley, T.M., McIntosh, R.M. : The Nephrotic Syndrome. Current Concepts. *Ann. Intern. Med.* 76 : 563, 1972.
32. Strauss, M.B., Welt, L.G. : Diseases of the Kidney. Sec. Edit. Little, Brown and Co., Boston, 1971.
33. White, R.H.R., Glavkow, E.F., Mills, R.J. : Clinicopathological Study of Nephrotic Syndrome in Childhood. *Lancet.* 6 : 1353, 1970.
34. Vaughan, V.C., McKay, R.J., Nelson, W.E. : Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Co. Phila. and London, Toronto, 1975.