

VASKÜLİTE BAĞLI BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE İMMUNOSUPRESİF TEDAVİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ -Bir Mikroskopik Polianjiit vakası nedeniyle-

Seyit Mehmet KAYACAN*, Nilgün AYSUNA*, Özcan KARAMAN**,
Rümeysa KAZANCIOĞLU*, Sevil KAMALI***, Işın KILIÇASLAN****, Sevgi ŞAHİN*,
Mehmet Ş. SEVER*, M.Emin KALENDER**, Ergin ARK*

ÖZET

Mikroskopik polianjiit (MPA), küçük damar tutulumu (arteriol, venül, kapiller) ile karakterize bir sistemik vaskülitir. Çoğu kez hızlı ilerleyen glomerulonefrit ve bazen buna eşlik eden abondan hemoptizi ile seyredir. Gerek klinik olarak, gerekse ANCA (Antineutrophil cytoplasmic autoantibody) pozitif küçük damar vaskülitini olmaları nedeniyle Wegener granulomatozu (WG) ile ayırıcı tanısı gerekir. Wegener granulomatozu akut bir hastalık olmasına karşın MPA daha yavaş seyirlidir. Ayrıca WG'da c-ANCA (özellikle PR3-ANCA), MPA'de ise p-ANCA (özellikle MPO-ANCA) pozitif bulunur. Histopatolojik olarak WG'da görülen granülomatöz lezyonun MPA'de bulunmaması da ayırıcı tanıda önemlidir. Vaskülite bağlı organ hasarında kortikosteroid ve sitotoksik ajanlar ile kombine tedaviye dramatik yanıt alınabilir. Olgumuzda da erken ve yoğun bir immunosupresif tedavi ile böbrek yetersizliğinin belirgin olarak düzelmesi ve diyaliz ihtiyacının gerilemesi vurgulanmıştır. Ayrıca multisistemik hastalıklara bağlı böbrek yetersizliğinde böbrek biyopsisinin prognostik önemi de dikkati çekmiştir.

Anahtar kelimeler: Mikroskopik polianjiit, böbrek yetersizliği.

SUMMARY

The importance of early and intensive therapy in vasculitis- A case of microscopic polyangiitis. Microscopic polyangiitis (MPA) is a systemic vasculitis characterized with small vessel (arteriol, venul, capillary) disease. It generally presents with rapidly progressive glomerulonephritis and sometimes with hemoptysis. It should be differentiated from Wegener granulomatosis (WG) which is also an antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) positive small vessel vasculitis presenting with a similar clinical syndrome. Wegener's granulomatosis is an acute disease whereas MPA is a slowly progressing one. Moreover c-ANCA (especially PR3-ANCA) is positive in WG, but p-ANCA (especially MPO-ANCA) is positive in MPA. Furthermore the granulomatous lesion observed histopathologically in WG is absent in MPA. In organ damage due to vasculitides, the usage of combination therapy of corticosteroids with cytotoxic drugs may provide good results. In our case with the early initiation of aggressive immunosuppressive therapy, the renal failure regressed and the need for hemodialysis disappeared. In addition, the importance of renal biopsy in patients with renal failure due to multisystemic disease is once more acknowledged.

Key words: Microscopic polyangiitis, renal failure.

GİRİŞ

Mikroskopik polianjiit (MPA) histolojik olarak küçük damar tutulumu ile karakterize bir sistemik vaskülitir. Eskiden, çoğu kez hızlı ilerleyen nekrotizan glomerulonefrit ve bazen akciğer hemorajisi ile seyreden poliarteritis nodoza (PNA) nın özel bir tipi olarak

kabul edilmişti ⁽¹⁾. Ancak, uluslararası konsensus sonucu ⁽⁷⁾ mikroskopik polianjiit'te PAN'da görülmeyen arteriol, venül veya kapillerlerin sistemik vaskülitinin bulunduğu bildirilmiştir. Küçük damar tutulumu MPA için kesin tanı kriteri olarak kabul edilmiştir. Burada sunulacak olgu ile diyaliz aşamasına

Mecmuaya geldiği tarih: 18.08.1999

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

*** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

**** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

IV. BANTAO kongresinde poster olarak sunulmuştur

gelen ve derin anemiye neden olacak kadar abondan hemoptizi ile seyreden bir MPA vakasında dinamik ve yoğun bir immunosupresif tedavi ile böbrek fonksiyon bozukluğunun ve akciğer tutulumunun geriletebileceği vurgulanmıştır.

VAKA TAKDİMİ

Ellisekiz yaşındaki erkek hasta, 6 aydır devam eden öksürük ve kanlı balgam şikayetlerine son 1 aydır üreminin de eklenmesi üzerine yatırıldı. Sigara anamnezi yoktu.

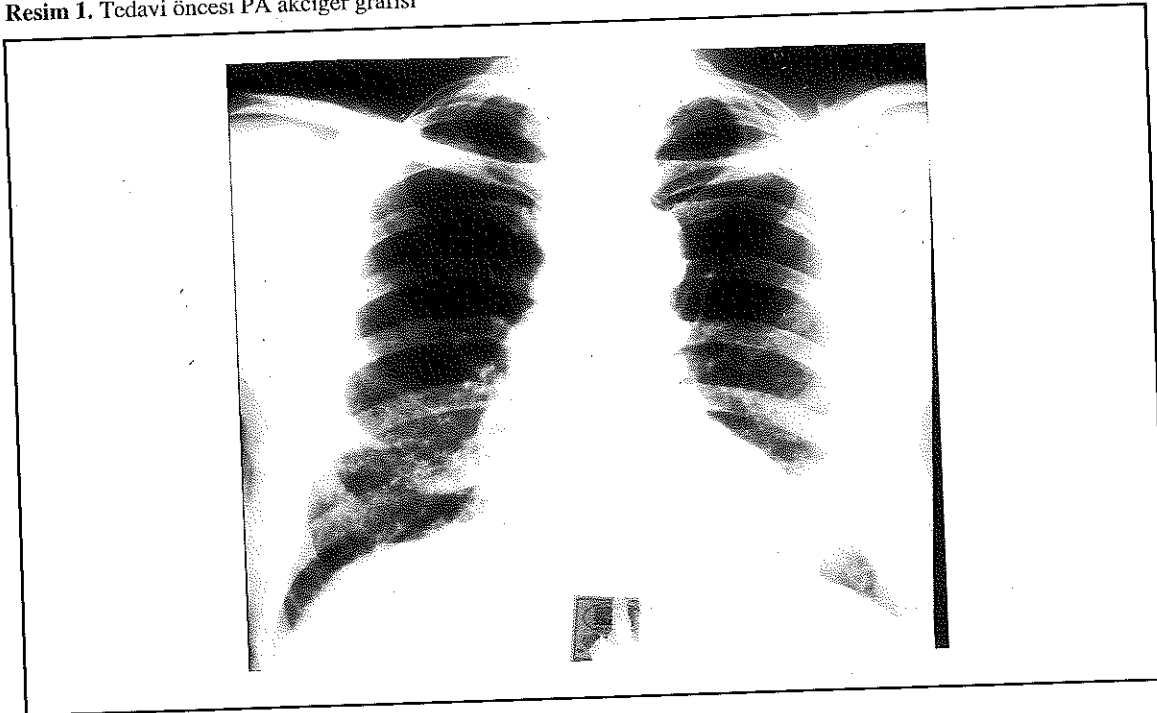
Fizik muayene bulguları: Adinamik, soluk görünümdeydi. Ödem yoktu. TA: 120/80 mm Hg, NDS: 84/R, tüm odaklarda 2/6 şiddetinde fonksiyonel üfürüm duyuldu. Solunumu torakoabdominal, SDS: 22/R, sağda vibrasyon torasikte artış, sağ alt zonda matite ve solunum seslerinde azalma saptandı. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar bulguları: İdrarda dansite: 1005, protein: 2.2 g/24saat, sedimentte bol eritrosit görüldü. Sedimentasyon: 100 mm/saat, BUN: 110 mg/dl, kreatinin: 9.0

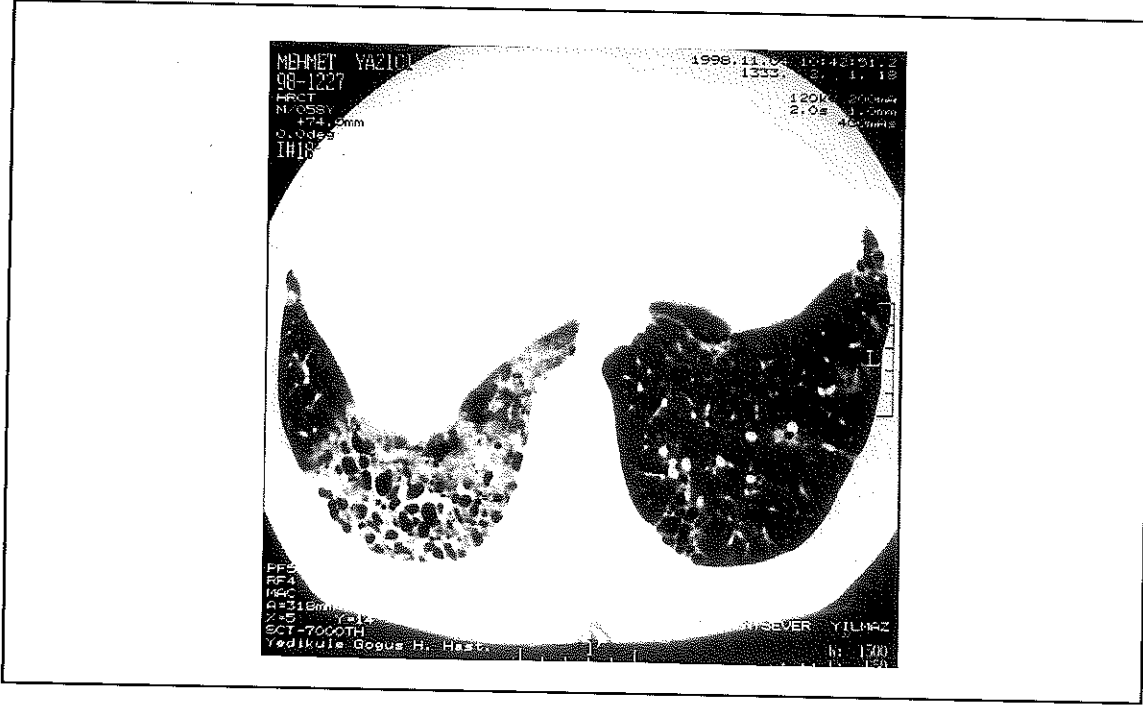
mg/dl, ürik asid: 11.2 mg/dl, Na: 136 mmol/l, K: 6.3 mmol/l, Cl:98 mmol/l, Ca: 9.6 mg/dl, P: 9.0 mg/dl, total protein: 6.4 g/dl, Albumin: 3.0 g/dl, gamma globulin: 1.43 g/dl, AST, ALT, ALP, GGT, bilirubinler normal, demir: 46 mcg/dl, TDBK: 206 mcg/dl, Ferritin: 667 ng/ml, kreatinin klirensi: 3.3 ml/dk, PTH: 25.3 ng/ml, Hb: 8.2 g, Hct: %23, MCV: 79 fl, MCH:27.3 pg, MCHC: 34.4 g/dl, lökosit: 5100/mm³ bulundu. EKG normaldi. Batın ultrasonografisinde her iki böbrek boyutları, parenkim kalınlıkları ve pelvikalisyel sistemleri normal, bilateral parenkim ekojenitelerinde artış (Grade II), mesane ve prostat normal görüldü.

Klinik seyir: Öksürük, kanlı balgam ve halsizlik şikayetleri ile yatırılan hastada akciğer grafisinde sağ akciğerde daha belirgin olmak üzere bilateral bazallerde bronşektazik görünüm, konsolidasyon ve fibronodüler dansite artışı (Resim -1), HRCT'de sağ orta alt lobda ve sol alt lobda sakkuler ve tubuler tip bronşektazik görünüm, sağ orta ve alt lobda parenkimal konsolidasyon, diffüz interstisyel infiltratif alveolit tarzında tutulum (Resim-2)

Resim 1. Tedavi öncesi PA akciğer grafisi



Resim 2. Tedavi öncesi HRCT



görüldü. Bu tabloya makroskopik hematüri de eklendi. Günlük diürezisi 600 ml olan hastada azot retansiyonu nedeniyle hemodiyaliz tedavisine başlandı. İdardaki eritrositlerin dismorfik olduğu görüldü. Günlük proteinürisi 2.2 g bulunan hastada akciğer ve böbrek tutulumunun klinik tabloya hakim olması, yüksek sedimantasyon, üremiye rağmen böbrek boyutlarının normal olması nedeniyle ön planda vaskülit düşünülerek böbrek biyopsisi yapıldı. Yedisi global sklerotik toplam 11 adet glomerul saptandı. On glomerulde sellüler veya fibrosellüler kresent görüldü, granulatöz lezyon saptanmadı (Resim-3). İmmunofloresans (İF) mikroskopik incelemede IgG ve IgA ile negatif sonuç alındı. IgM ve C3 ile seyrek granüler hafif pozitivite saptandı. Işık ve İF bulguları ile vaskülitte uyumlu yaygın global sklerozlar içeren kresentik glomerulonefrit tanısı konuldu. c-ANCA ve p-ANCA (-) olan ancak Anti-MPO düzeyi yüksek bulunan hasta bu bulgularla MPA kabul edildi. Bu nedenle bir kez 5 mg/kg siklofosamid ve 3 gün 500 mg/gün metilprednizolon "pulse" tedavisi uygulandı. Yedinci günde hemoptizi ve

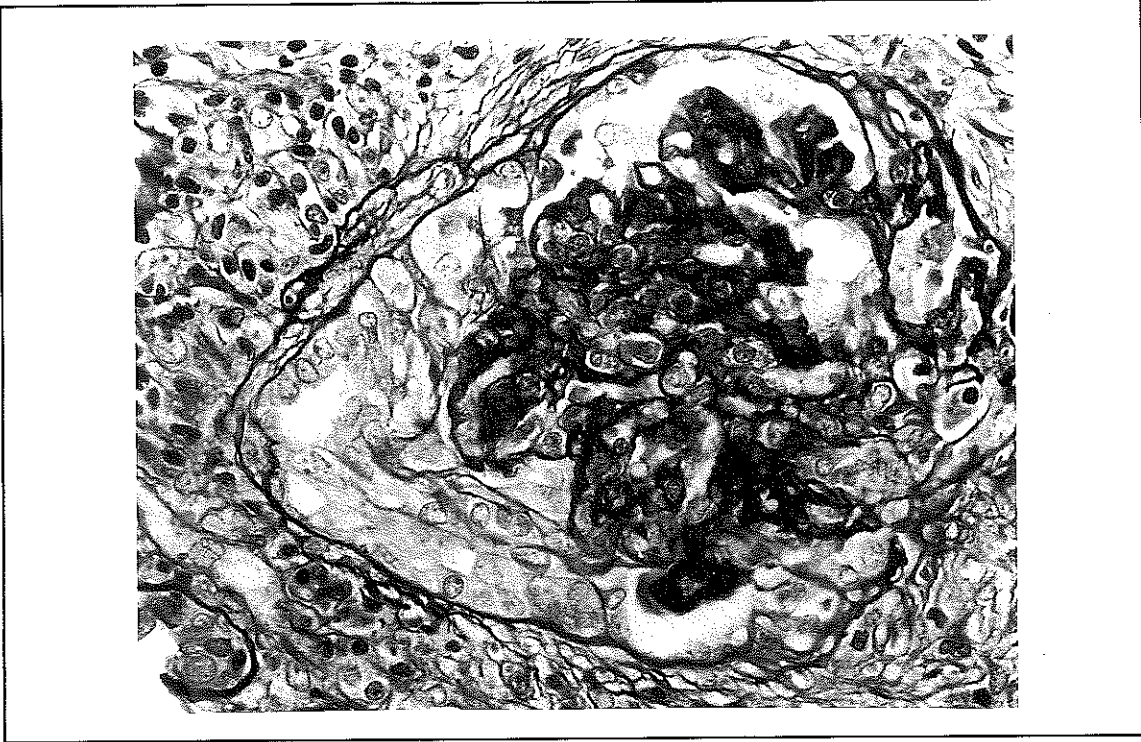
makroskopik hematürisi kaybolan hastanın derin anemisi de geriledi. Sedimantasyon 30 mm/saat ve hematokrit %31 oldu. Onikinci günde günlük diürezisi 1500 ml'ye kadar çıkan hastada azot retansiyonunun gerilemesi üzerine hemodiyaliz tedavisine son verildi. Tedavinin 15. gününde radyolojik bulguların belirgin olarak gerilediği gözlemlendi (Resim - 4 ve Resim- 5) Üçüncü aydan sonra kreatinin değeri yeniden artmaya başladı. Altıncı aydan itibaren haftada 1 gün hemodiyaliz tedavisine başlandı. Diyaliz sayısı 13. aydan itibaren haftada iki oldu.

TARTIŞMA

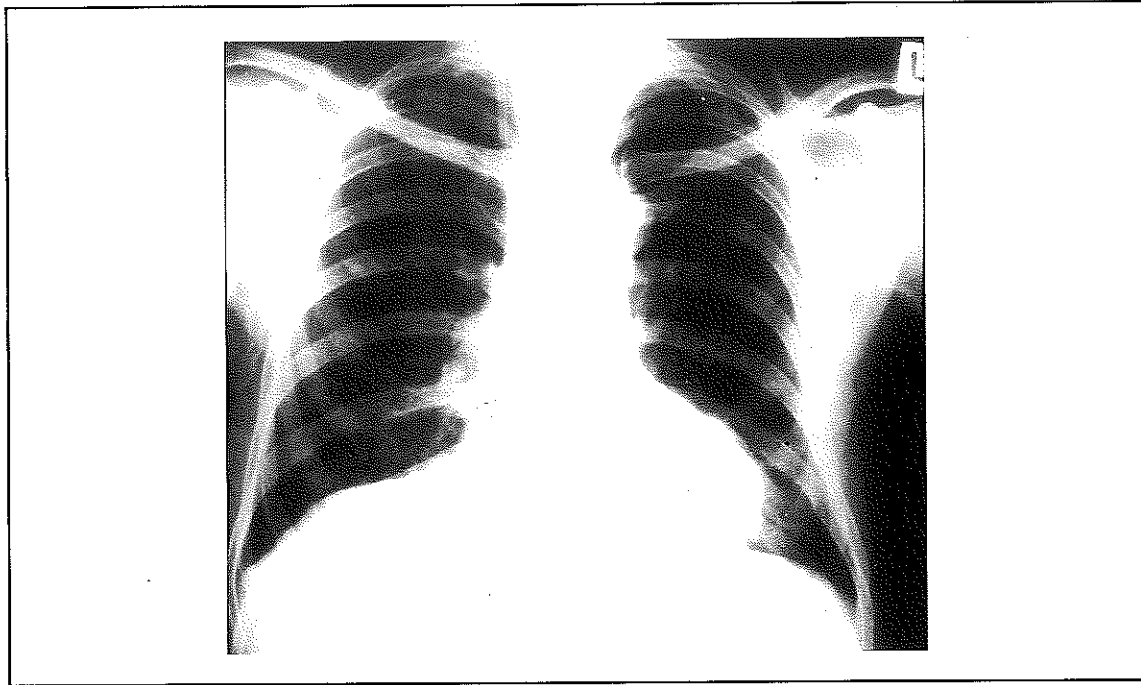
1982 yılında Davies ve arkadaşları "pauci-immun" nekrotizan glomerulonefritli ve küçük damar vaskülitli 8 hastada nötrofil sitoplazması ile reaksiyon veren antikorları (ANCA) gösterdiler. Sonraki yıllarda ANCA ile küçük damar vaskülitleri arasında bir ilişkinin olduğu saptandı. ANCA ile ilişkili sendromların başında MPA, Wegener Granulomatozu (WG) ve Churg-Strauss (CS) sendromu gelir. Ayrıca ilaca bağlı (hidralazin,

Vaskülide Bağlı Böbrek Yetersizliğinde İmmunosupresif Tedavinin Prognostik Önemi
-Bir Mikroskopik Polianjit vakası nedeniyle-

Resim 3. Bowman boşluğunu dolduran sellüler özellikte kresent yapısı (Prot. No:27467/98, PASx500).



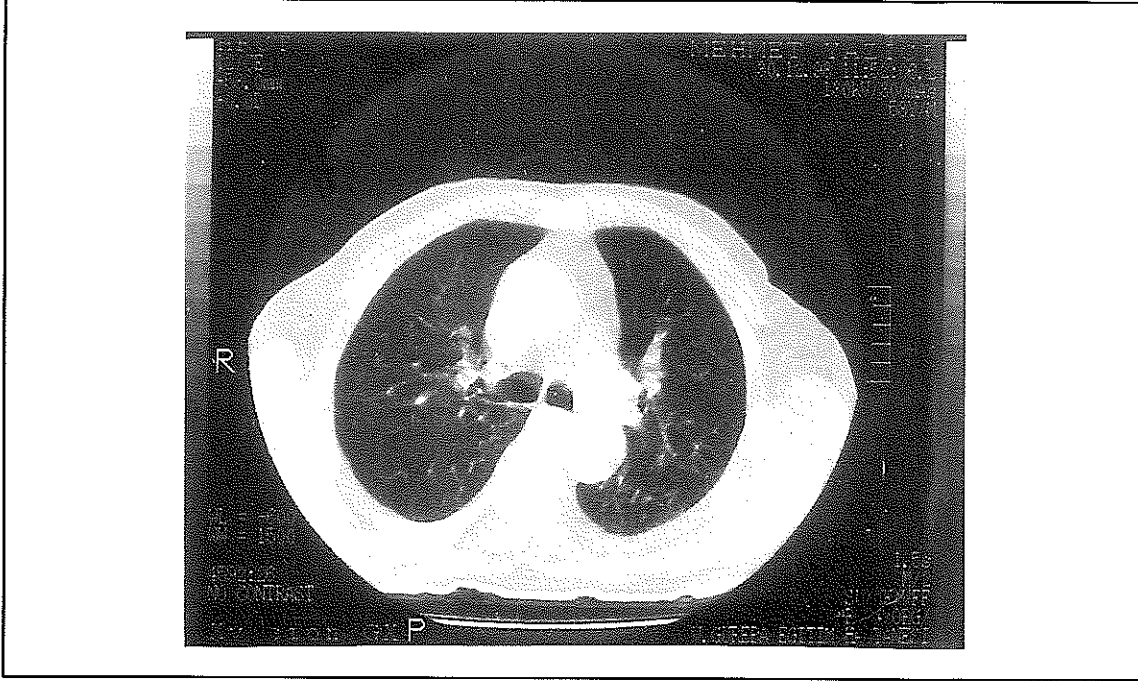
Resim 4. Tedavi sonrası PA akciğer grafisi



propiltiourasil) ANCA pozitifliği de olabilir. ANCA, nötrofil granülleri ve monosit lizozomlarındaki antijenlere spesifiktir. Sitoplazmik (c-ANCA) ve perinükleer (p-ANCA)

olmak üzere iki major boyanma özelliği vardır. Vaskülitli hastalarda, c-ANCA'nın %90'ı PR3-ANCA (antiproteinaz-3) (3,8,9,11), p-ANCA'nın %90'ı MPO-ANCA (antimiyelo-

Resim 5. Tedavi sonrası HRCT



peroksidaz)'dır (2). Mikroskopik polianjiit'li hastaların %80'inden fazlasında ANCA, sıklıkla da perinükleer ANCA (MPO-ANCA) pozitifdir. Böylece ANCA (-) olan diğer küçük damar vaskülitlerinden (Henoch-Schönlein ve kriyoglobulinemik vaskülit) ayırılabilir. Bizim olgumuzda da WG'dan ayırıcı tanıda Anti-MPO pozitifliği önemli bir yol gösterici olmuştur. Genellikle WG'da PR3-ANCA, CS'da ise MPO-ANCA bulunur. Olgumuzda p-ANCA (-) olduğu halde MPO-ANCA'nın (+) olması (p-ANCA) tayinindeki laboratuvar hatası olarak kabul edilmiştir.

Mikroskopik polianjiit çoğu kez hızlı ilerleyen glomerulonefrit ve bazen buna eşlik eden abondan hemoptizi ile seyreden, histolojik olarak granülomatöz lezyonların olmadığı ve küçük damarları (arteriol, venül ve/veya kapiller) tutan bir sistemik vaskülitir. Başlıca böbrek bulgusu hızlı ilerleyen glomerulonefrittir. Bir seride vakaların %70'inde böbrek yetersizliğinin bulunduğu ve çoğunda tedavi ile bu tablonun gerilediği görülmüştür (4). Hemoptizi genellikle glomerulonefrit kadar sık değildir (%12). Ancak

ciddi akciğer tutulumunun ilk semptomu olabilir. Diffüz alveoler hemorajinin görüldüğü böyle olgularda zamanla dispne ve anemi de gelişebilir (4). Mikroskopik polianjiit pulmoner-renal sendromun en sık nedenidir. Sıklıkları giderek azalmak üzere ateş, kilo kaybı, deri tutulumu (purpura, livedo, nodül), mononöritis multipleks, artralji, myalji, vasküler manifestasyonlar (hipertansiyon, kalp yetersizliği, myokard infarktüsü, perikardit), gastrointestinal sistem, göz, santral sinir sistemi, testis tutulumu da görülebilir.

Wegener granülomatözünde astmasız nekrotizan granülomatöz inflamasyon, CS sendromunda astma, eozinofili ve nekrotizan granülomatöz inflamasyon bulunurken MPA'da ise astma ve granülomatöz inflamasyon yoktur. Böbrek tutulumu MPA'da %90, WG'da %80, CS'da %45'dir. Akciğer ve kulak-burun-boğaz tutulumu WG'da daha belirgindir (%90) (Tablo-1). Wegener granülomatözü akut bir hastalık olmasına karşın MPA daha yavaş seyirlidir. Olgumuzda da öksürük ve hemoptiziden oluşan klinik tab-

Tablo 1. Küçük damar vaskülitlerinin çeşitli formlarında organ tutulum sıklığı*

Organ	Henoch-Schönlein purpurası	Kriyoglobulinemik vaskülit	MPA	WG	CS
Deri	90	90	40	40	60
Böbrek	50	55	90	80	45
Akciğer	<5	<5	50	90	70
Kulak-burun-boğaz	<5	<5	35	90	50
Kas-iskelet	75	70	60	60	50
Nörolojik	10	40	30	50	70
Gastrointestinal	60	30	50	50	50

*Jennette JC and Falk RJ: Small-vessel vasculitis. The New Engl J Med Vol 337, Number 21, s:1512-1523 (1997).

loya ancak 6. ayın sonunda üremi tablosu eklenmiştir.

Organ hasarının çok hızlı geliştiği bu sendromlar kortikosteroid ve sitotoksik ajanlara dramatik yanıt vericidir (6,10,13). İntravenöz metilprednizolonu takiben prednizolon + siklofosfamidden oluşan kombine tedavi seçkin tedavi yaklaşımıdır. Eğer derhal ve yüksek doz kombine tedavi uygulanmazsa glomerulonefrit genellikle hızlı ilerleyicidir. Ancak erken dönemdeki tedavi ile %80 remisyon sağlanabilir (10,13). Böbrek tutulumu için en büyük risk faktörü tedavideki gecikmedir (5). Bu nedenle hemoptizi ve "pauci-immune" kresentik glomerulonefrit bulunan ANCA (+) hastalarda MPA ve WG ayırıcı tanısına girmeden steroid+siklofosfamid kombine tedavisine başlanması önerilir. Hastaların üçte birinde iki yıl içerisinde nüks görüldüğü bildirilmiştir (10,12,13). Abondan hemorajiye yol açan alveoler kapillarit derhal kombine tedavi (10,13) ve bunu takiben plazmafereze (13) iyi yanıt verebilir. Nitekim, olgumuzda da siklofosfamid ve steroid "pulse" tedavilerini takiben idame oral steroid tedavisi ile 1. haftada hemoptizi ve makroskopik hematüri gerilemiştir.

Sonuçlar

Multisistemik hastalıklara bağlı böbrek yetersizliği düşünülen olgularda böbrek biyop-

sisi yol göstericidir. Erken dönemdeki immunosupresif tedavi bozulan böbrek fonksiyonunun düzelmesini ve olgumuzdaki gibi diyaliz gereksiniminin en azından bir süre için gerilemesini sağlayabilir. Bu nedenle vaskülitte bağlı böbrek yetersizliği düşünülen olgularda ANCA sonucunu beklemeden tedaviye başlamak prognostik açıdan önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Davson J, Ball J, Platt R: The kidney in periarteritis nodosa. QJM 17:175 (1948).
2. Falk RJ, Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl J Med 318:1651 (1988).
3. Goldschmeding R, van der Schoot CE, ten Bokkel Huinink D, et al: Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropylfluorophosphate-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophils. J Clin Invest 84:1577 (1989).
4. Guillemin L, Gasselien BD, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, Amouroux J, Casassus P, Jarrousse B: Microscopic poliangiitis-Clinical and laboratory findings in eighty five patients. 42:421 (1999).
5. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ: Glomerular Disease Collaborative Network. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated microscopic poliangiitis and glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 7:23 (1996).
6. Jennette JC and Falk RJ: Small-vessel vasculitis. The New Engl J Med 337:1512 (1997).
7. Jennette C, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al: Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 37:187 (1994).
8. Jennette JC, Hoidal JR, Falk RJ: Specificity of anti-neut-

- rophil cytoplasmic autoantibodies for proteinase 3. *Blood* 75:2263 (1990).
9. Ludemann J, Utecht B, Gross WL: Anti - neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis recognize an elastolytic enzyme. *J Exp Med* 171:357 (1990).
 10. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ: Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic-autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 7:33 (1996).
 11. Niles JL, McCluskey RT, Ahmad MF, Arnaout MA: Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serin proteinase. *Blood* 74:1888 (1989).
 12. Pettersson EE, Sundelin B, Heigl Z: Incidence and outcome of pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol* 43:141 (1995).
 13. Savage COS, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM: Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *QJM* 220:467 (1985).