

## Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrite Bağlı Gelişen Hızlı İlerleyici Glomerülonefrit

### Rapidly Progressive Glomerulonephritis Developed Due to Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis

Ayşe Pınar Göksu Çetinkaya ©  
Özde Nisa Türkkan ©  
Emine Özlem Çam Delebe ©  
Zeynep Yürük Yıldırım ©  
Yasemin Özlük ©  
Işın Kılıçaslan ©  
Ahmet Nevzat Nayır ©

#### Öz

Akut poststreptokoksik glomerülonefrit prognozu oldukça iyi bir hastalıktır. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit, postinfeksiyöz glomerülonefritin ender bir şeklidir. Akut nefritik sendrom olarak tanımlanan ve hızla ilerleyen, birkaç ay içinde böbrek fonksiyon kaybı olan hızlı progresif glomerülonefrit tanısı patolojide %50'nin üstünde kresent oluşumuyla konur. Hızlı ilerleyen glomerülonefritte böbrek fonksiyonlarını korumak için erken teşhis ve tedavi önemlidir. Erken teşhis ve tedavi edilen bu hastalar genel olarak iyi bir klinik prognoza sahiptir. Vakamız 11 yaşında cilt enfeksiyonu sonrası glomerülonefrit tablosuyla gelen erkek hastadır. Böbrek biyopsisiyle hızlı ilerleyen glomerülonefrit tanısı almıştır. Akut poststreptokoksik glomerülonefritte hızlı ilerleyen glomerülonefrit gelişiminin ender olması ve tedaviler sonrası iyi prognozlu seyretmesi nedeniyle sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Akut poststreptokoksik glomerülonefrit, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, kresent

#### ABSTRACT

The eventual outcome of acute poststreptococcal glomerulonephritis is quite benign in most cases. Rapidly progressive glomerulonephritis is a rare form of postinfectious glomerulonephritis. Rapidly progressive glomerulonephritis defined as acute nephritic syndrome with dramatic loss of renal function within a few months, is diagnosed histopathologically with the presence of crescents in  $\geq 50\%$  of the samples. This patient achieving a good clinical prognosis overall. Early diagnosis and treatment of rapidly progressive glomerulonephritis is important to preserve renal function, which is a key factor for achieving a good prognosis. Our case is a 11-year-old male who presented with glomerulonephritis after onset of skin infection. He was diagnosed as crescentic glomerulonephritis in kidney biopsy. This case has been reported because rapidly progressive glomerulonephritis developing after acute poststreptococcal glomerulonephritis is rare and has a good prognosis after treatment.

**Keywords:** Postinfectious glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis, crescent

Alındığı tarih: 25.12.2018  
Kabul tarihi: 25.03.2019  
Yayın tarihi: 30.04.2019

#### Ayşe Pınar Göksu Çetinkaya

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı  
İstanbul - Türkiye  
✉ aysepinargoksu@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-6258-0413

Ö. N. Türkkan 0000-0003-2928-9031  
E. Ö. Ç. Delebe 0000-0002-2053-5147  
Z. Y. Yıldırım 0000-0003-2891-2231  
A. N. Nayır 0000-0002-3357-9237  
İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD  
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı  
İstanbul - Türkiye

Y. Özlük 0000-0002-7191-0488  
I. Kılıçaslan 0000-0002-4206-9941  
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı  
İstanbul - Türkiye

#### GİRİŞ

Akut poststreptokoksik glomerülonefrit (APSGN), glomerüllerin yaygın enflamasyonla giden immün mekanizmalarla tetiklenen bir hastalıktır <sup>(1)</sup>. Çocukluk çağında sıktır. Akut poststreptokoksik glomerülonefrit tanısı hematüri, geçici kompleman 3 (C3) düşüklüğü,

yüksek kan basıncı, ödem, oligüri ve geçirilmiş streptokok enfeksiyonu kanıtlarının varlığıyla konur <sup>(1)</sup>.

Hızlı ilerleyen glomerülonefrit tablosu; ani veya sinsi başlangıçlı, makroskopik hematüri, proteinüri, anemi ve aylar içinde hızla ilerleyen böbrek yetmezliği ile karakterizedir <sup>(2)</sup>. Patolojik değerlendirmede glome-

rüllerin %50'sinden fazlasında kresent varlığı tanısaldır. Akut poststreptokoksik glomerülonefritte, hızlı ilerleyici glomerülonefrit ender görülen bir tablodur <sup>(3)</sup>.

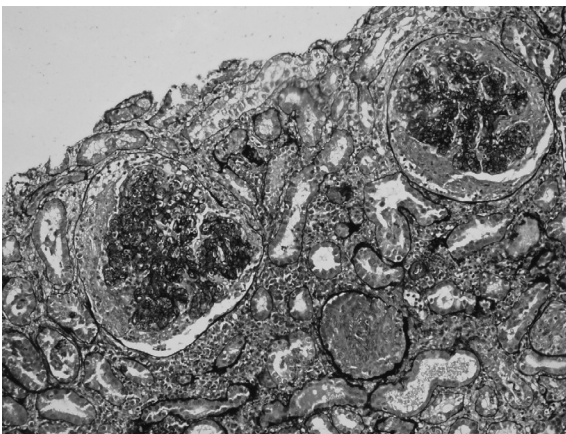
Cilt enfeksiyonuna sekonder olarak gelişen ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit ile seyreden vaka ender görülmesi ve klinik yol gösterici olması açısından sunulmuştur.

## VAKA

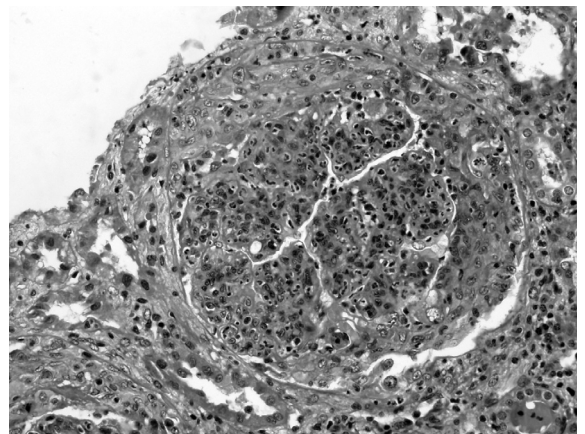
Makedonya'da yaşayan erkek hasta, kusma, karın ağrısı, ayaklarda şişlik yakınmalarıyla ülkesinde hastane izleminde kanlı idrar gözlenmesi üzerine kendi isteğiyle tarafımıza başvurdu. On bir yaşında gravidada 3, parite 3, abortusu olmayan anneden normal spontan vajinal yolla doğan erkek hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Geliş fizik muayenesinde yüzde, periorbital ve pretibial bölgede ödem mevcuttu. Sağ bacak lateralde bir ay önce kaşıntılı bir şekilde başladığı öğrenilen ülsere lezyonu vardı. Kan basıncı (TA): 142/88 (95p: 120/79) mmHg saptandı. Tam kan sayımında Hb: 10 mg/dL ve MCV: 74fl olması dışında tam kan sayımı normal, kreatinin 3,9 mg/dL, üre: 230 mg/dL, albumin: 3,75 g/dL, Ca: 8,6 mg/dL, P: 7.4 mg/dL, C-reaktif protein (CRP): 26,9 mg/L, C3: 17 mg/dL (N: 80-165), C4: 15 mg/dL, ASO: 290 IU/mL (<200) idi. İdrar sedimentinde 535/HPF eritrosit, 113 WBC/HPF lökosit vardı. İdrar protein kreatinin oranı 0.77 olarak hesaplandı. İzlemede tansiyon değerleri yüksek seyreden hasta-

nın idrar çıkışı 0.2 ml/kg/sa olarak azalmıştı. GFR: 17 mL/dk./1.73 m<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Üriner ultrasonografisi normaldi. Batın ultrasonografide 2 cm serbest sıvı saptandı. Toraks ultrasonografisinde bilateral 3 cm plevral sıvı mevcuttu. Hasta servise yatırıldı günlük tansiyon, tartı ve diürez takibi yapıldı. Su ve tuz kısıtlaması başlandı. Furosemid tedavisi başlandı. Diyetle fosfor, potasyum kısıtlandı, proteinden kısıtlı diyet sağlandı. Fosfor yüksek seyrettiği için fosfor düşürücü tedavi olarak kalsiyum karbonat başlandı. Tansiyonu kontrol altına alınan, Diürezi: 1 cc/kg/sa olan, solunum sesleri doğal olan, batını rahat olan hastanın kreatinin değeri 3,9'dan 1.3'e gerilemesi üzerine diüretik tedavisi kesildi. Ancak izleminde iki gün sonraki kreatinin değerinin: 2,6 mg/dL'ye yükseldiği görüldü. Yapılan tetkiklerinde protein kreatinin oranı: 6,8 idi. Üre: 184 mg/dL, albumin: 4,01 g/dL, Ca: 9,6 mg/dL, P: 4,9 mg/dL olarak saptandı. İdrar sedimentinde 350/HPF eritrosit, 251 WBC/HPF lökosit vardı. Başlangıç yakınlarının üstünden 2 haftadan uzun süre geçmesine rağmen, azotemi ve kreatinin yüksekliğinin devam etmesi, kreatinin artışının gözlenmesi, oligürinin devam etmesi ve nefrotik düzeyde proteinüri gelişmesi üzerine böbrek biyopsisi yapıldı.

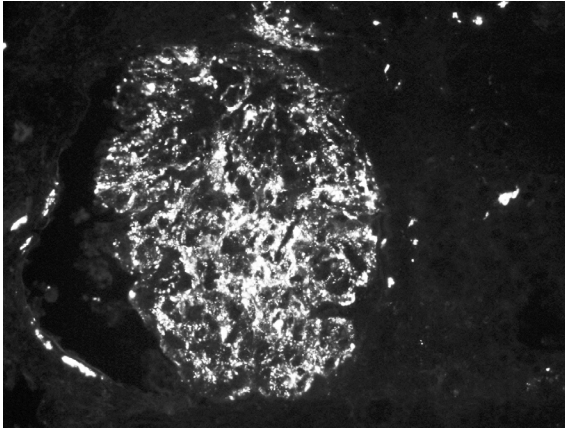
Biyopsi raporu sonucunda kesitlerde 24 adet glomerül saptandı. Sklerotik glomerül görülmedi. Glomerüllerin 22'sinde Resim 1 ve 2'de gösterilen Bowman boşluğunu dolduran sellüler özellikte kresentler saptandı. Tüm glomerüllerde irileşme, mezen-



Resim 1.



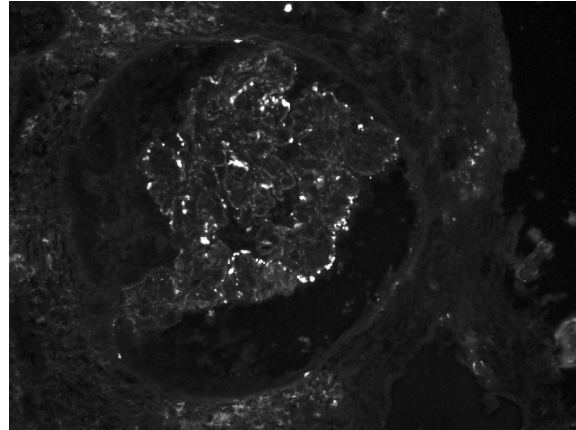
Resim 2.



Resim 3.

giyal matriks ve hücre artışı, yoğun polimorf eksüdasyonu saptandı. Kapiller obliterasyonu görüldü. Masson Trikrom boyası ile bazal membranlarda epitelyal yüzde dağınık seyrek kırmızı renkte "hump" tarzında birikimler izlendi. PAS-M boyası ile bazal membranlarda duplikasyon izlenmedi. Tubuluslarda eritrositler, deskuame hücreler ve interstisyumda odaksal mikst iltihabi infiltrasyon saptandı. Damar lezyonu görülmedi. Kongo negatif bulundu. İmmünofloresan mikroskopik incelemede 4 glomerül mevcuttu. C3 ile glomerüllerde mezangiyal alanda ve bazal membranlarda kaba granüler (+++) (Resim 3), IgG ile glomerüller bazal membranlarda dağınık, iri, globüler (++) (Resim 4) düzeyde birikim saptandı. Fibrinojen ile 2 glomerülde Bowman boşluğunda homojen (+) flöresan boyanma dikkati çekti. IgA, IgM, C1q, Kappa ve Lambda ise negatif saptandı. Elektron mikroskopik incelemede bazal membranlarda subepitelyal lokalizasyonlu hump tarzında dağınık elektron yoğun birikimler yanı sıra seyrek küçük subendotelyal birikimler saptandı.

Anti Hbs, anti HIV negatifti. Hbs Ag: 48 IU/mL, EBV Ig G ve M, CMV Ig M negatif, CMV Ig G pozitif bulundu. Anti-SSA anti-SSB, anti-Sm, anti-Jo-1, anti-Scl-70, anti-dsDNA, ANA, p-ANCA, PR3-ANCA, anti-kardiyolipin Ig G ve M, glomeruler bazal membran antikoru negatif sonuçlandı. Streptokok dışı hızlı ilerleyici glomerülo nefrit yapan nedenler hem hastanın öykü ve fizik muayenesi ile hem de tetkik sonuçlarıyla ekarte edildi.



Resim 4.

Hastanın böbrek biyopsisinde %91 kresentrik glomerül vardı. Yüzde 50'nin üstünde kresentlerinin olması nedeniyle hızlı ilerleyici glomerülo nefrite yönelik tedavisi planlandı. Hastaya 3 seans plazmaferez ve her plazmaferez sonrası pulse steroid tedavisi verildi. Siklofosamid kümülatif dozu 168 mg/kg olacak şekilde hesaplanarak oral olarak başlandı. On aylık izleminde steroid tedavisi azaltılarak kesildi. Hastanın son poliklinik izleminde hipertansiyonu yoktu, fizik muayene bulguları normaldi. Laboratuvarında kreatinin: 0.7 mg/dL, üre: 28 mg/dL, C3, C4, tam kan sayımı normal saptandı. Mikroskopik düzeyde hematürisi devam ediyordu. Hastanın başvurusundan itibaren klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

#### TARTIŞMA

Hızlı ilerleyici glomerülo nefritin %57'si immun komplekslere bağlı olarak gelişmektedir <sup>(4)</sup>. Gelişmekte olan ülkelerde postenfeksiyöz nedenler en sık iken ülkemizde en sık neden pauci- immün glomerülo nefritlerdir <sup>(4)</sup>. APSGN sıklıkla streptokoklara bağlı farenjit sonrası gelişir <sup>(6)</sup>. Ülkemizde de APSGN farenjit sonrası en sıktır. Daha az sıklıkla cilt enfeksiyonu sonrasında da gözlenebilir. Streptokoklara bağlı cilt enfeksiyonları yaz aylarında ve sıcak iklimlerde daha sık görülür <sup>(6)</sup>. Hastamızın da bacak lateral yüzde yara olması ilk yakınmalarının yaz mevsiminde başlaması ve nefritik sendrom klinik bulgularıyla gelmesi bize cilt enfeksiyonu sonrası APSGN gelişmiş olabileceğini düşündürmüştü.

Tablo 1.

	Başvuru	10. gün	12. gün	1. plazmaferéz sonrası	2. plazmaferéz sonrası	3. plazmaferéz sonrası	Taburculuk	Son poliklinik kontrolü
Albumin (mg/dL)	3,7	3,5	4	3,9	3,05	yok	4,5	4,9
Kreatinin (mg/dL)	3,9	1,3	2,6	3,2	2,5	2,5	1,3	0,7
Ürik Asit (mg/dL)	13,9	9,5	5,9	5,1	3,3	yok	5,3	7,2
Sodyum (mg/dL)	139	150	146	144	146	yok	144	142
Potasyum (mg/dL)	5	4,4	4,3	5,1	3,3	yok	4,2	3,5
Fosfor (mg/dL)	7,3	5,2	4,9	7,3	4,3	5,3	2,3	3,4
Kalsiyum (mg/dL)	8,6	9	9,6	10,4	yok	8,4	9,4	10,7
Tartı	72	68,6	67	64,8	65,2	66,2	60,2	62
Tansiyon	142-88	120-77	130-80	110-85	125-70	130-80	125-75	121-78
Diürez	0,2	1	0,77	0,49	0,51	2	1,3	2,1
TİT eritrosit	535	158	333	yok	yok	yok	28	22
TİT protein	(+++)	(+++)	(++)	yok	yok	yok	(++)	(-)

APSGN çoğunlukla iyi prognozlidir ve immünsüpresif tedavi gerektirmeksizin iyileşir. Az miktarda hastada akut böbrek hasarı gelişir ve ender olarak kresentik glomerülo nefrit oluşur<sup>(5)</sup>. Vakamız başlangıç semptomları ve laboratuvar bulguları açısından bakıldığında klasik APSGN seyri gösterirken, izleminde beklenenin aksine azotemisinin yinelemesi, kreatinin değerinin yükselmesi ve proteinürisinin nefrotik düzeye çıkması üzerine böbrek biyopsisi planlanmıştır. Ancak, biyopside %91 oranında selüler kresentlerin görülmesi, immünflöresan boyamada IgG ve C3 birikimi saptanması ile APSGN sonrası gelişen hızlı ilerleyen glomerülo nefrit tanısı konuldu.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012'de yayınladığı rehberinde hızlı ilerleyen glomerülo nefritlerde başlangıç tedavisi olarak pulse metilprednisolon ve siklofosfomid tedavisini önermektedir. Randomize kontrollü çalışmalar plazmaferéz ve yüksek doz steroid karşılaştırdığında plazmaferézin renal fonksiyonları iyileştirmede steroide üstün olduğunu göstermiştir ve ağır hastalığı olanlarda, steroid, siklofosfomid, plazmaferéz tedavilerinin kombine kullanılmasının böbrek sağkalımı ve hasta sağkalımında etkili olduğunun gösterilmesi nedeniyle biz de hastamızda bu üçlü kombine tedaviyi tercih ettik. Kombine tedaviye yanıt vermeyen vakalarda ritüksimab, miklofenolat mofetil, leflunomid gibi ajanlar tercih edilebilir<sup>(4)</sup>. Bu tedaviler sıklıkla görülen pauci-immün glomerülo nefritler için

düzenlenmiş tedaviler olmakla beraber, postinfeksiyöz glomerülo nefrite bağlı hızlı ilerleyen glomerülo nefrite özgü tedavi protokollerleri belirli değildir<sup>(7)</sup>. Vakamız düzenlediğimiz üçlü kombine terapiye hızlı ve iyi yanıt verdi. Kresentik glomerülo nefrit tedavisinde kullanılacak diğer ajanlara başvurmamız gerekmedi. Hızlı ilerleyen glomerülo nefritte rehberler idame tedavisi önerse de APSGN'de hastalığın yinelemesi beklenmediğinden idame tedavisine gereksinim duyulmamaktadır.

APSGN tanısı alan hastaları böbrek biyopsisi endikasyonları açısından iyi gözlemek gerekmektedir. Hastalar subklinik, nefritik sendrom ya da nefrotik sendrom kliniği ile gelebilir<sup>(8)</sup>. Vakamızda, erken dönemde biyopsi ile kresentleri görmemiz, hızlı tedaviye başlamamızla beraber bu kresentlerin henüz fibröz yapıda olmamasının hastamızın tedaviye hızlı ve iyi yanıt vermesini sağladığını, uzun dönem prognozu açısından da son dönem böbrek hasarına gidişi önlediğini düşündük<sup>(4)</sup>.

Sonuç olarak, APSGN sıklıkla boğaz enfeksiyonu sonrası gelişen ve iyi seyirli olan bir hastalıktır. Sunulan vakamızda cilt enfeksiyonu sonrası gelişen ve izleminde hızlı ilerleyen glomerülo nefrit tanısı konulan hastamız immünsüpresif tedavi ve plazma değişimi ile tam düzelmeye göstermiştir. Bu durum APSGN'ye bağlı hızlı ilerleyen glomerülo nefritlerde bu tedavinin etkinliğini desteklemektedir.

**Çıkar Çatışması:** Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Finansal destek bulunmamaktadır.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı mevcuttur.

**Conflict of Interest:** There is no conflict of interest.

**Financial Support:** There is no financial support.

**Informed Consent:** There is informed consent.

#### KAYNAKLAR

1. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Stuart L. Goldstein pediatric nephrology seventh edition 2016;959-83.
2. Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012; 2 suppl:39-274.
3. Piyaphanee N, Supavekin S, Sumboonnanonda A. Renal outcome and risk factors for end-stage renal disease in pediatric rapidly progressive glomerulonephritis. *Pediatrics International* 2017;59:334-41. <https://doi.org/10.1111/ped.13140>
4. Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014 *Clin Exp Nephrol.* 2016;20:322-41. <https://doi.org/10.1007/s10157-015-1218-8>
5. Kanai H, Sawanobori E, Koizumi K, Ohashi R, Higashida K. Pediatric case of crescentic post-streptococcal glomerulonephritis with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Clinical Nephrology* 2015;83:243-8.
6. Madeleine W. Cunningham. Pathogenesis of Group A streptococcal infections. *Clinical Microbiology Reviews*; 2000;13:470-511. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.3.470>
7. Vehaskari VM, Aviles DH. Acute glomerulonephritis and rapidly progressive glomerulonephritis. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, eds. *Clinical Pediatric Nephrology*. 2nd ed. Abingdon, Oxon: Informa Healthcare; 2007:145-54.
8. Bitzan M. Glomerular Diseases / Acute Glomerulonephritis. In: Phadke K, Goodyer P, Bitzan M, eds. *Manual of Pediatric Nephrology*. New York Dordrecht London: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014:141-2. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-12483-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-642-12483-9_3)