

Ig A Nefropatisinde İmmünesupresif Tedavinin Etkinliği

Efficacy of Immunosuppressive Therapy in Ig A Nephropathy

Aydoğan ÖZBEK*, Ümit İNCE**, Hakkı ARIKAN*, Özlem HARMANKAYA*, Akif ERAN*

* Şişli Etfal Hastanesi Nefroloji Kliniği

** Haydarpaşa Numune Hastanesi Patoloji Laboratuvarı

ÖZET

AMAÇ: Ig A nefropatisi en sık görülen primer glomerulonefrittir. Bununla beraber tedavi yaklaşımı konusunda henüz kesin bir görüş birliği sağlanamamıştır. Bu çalışmada Ig A nefropatisinde immünesupresif tedavinin etkinliğini araştırdık.

MATERYAL VE METOD: Böbrek biopsisi ile tanısı konmuş yaşları 15-62 arasında değişen, 9'u erkek, 5'i kadın toplam 14 hasta değerlendirildi. Böbrek fonksiyonları normal bulunan 12 hastaya (Ccr 74-120 ml/dk) dört ay süre ile "prednisolone" (40 mg/gün) ve "azathioprine" (100 mg/gün) uygulandı. Başlangıçta renal yetersizliği olan (Ccr<60 ml/dk) iki hastaya "prednisolone" (40 mg/gün) ve "cyclophosphamide" (100 mg/gün) dört ay süresince verildi.

BULGULAR: Dört aylık tedavi sonunda bir hasta dışında tüm hastalarda hematüri kayboldu. Başlangıçta saptanan proteinüride (ortalama 1.25 ± 0.39 gr/gün) tedaviden sonra (ortalama 0.11 ± 0.08 gr/gün) anlamlı bir azalma görüldü ($p < 0.05$). Proteinürisi olan dokuz hastanın yedisinde proteinüride tam remisyona elde edildi; iki hastada proteinüride azalma saptanmadı. Başlangıçta renal yetersizliği olan iki hastada, tedaviden sonra böbrek fonksiyonlarında anlamlı bir düzelmeye saptandı ($p < 0.05$). 1-6 yıl süre ile takip edilen hastaların hiçbirinde böbrek fonksiyonlarında azalma gözlenmedi.

SONUÇ: Uyguladığımız immünesupresif tedavi ile elde ettiğimiz sonuçlar, Ig A nefropatisinde immünesupresif tedavinin önemli bir yeri olduğu kanaatini yandırmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Ig A nefropatisi, immünesupresif tedavi.

SUMMARY

OBJECTIVE: Ig A nephropathy is the most common primary glomerulonephritis, no consensus has emerged to permit a unified disease-specific approach to treatment. In this study we evaluated the efficacy of immunosuppressive therapy in Ig A nephropathy.

STUDY DESIGN: Our study was carried out in 14 patients with biopsy-proven Ig A nephropathy (9 males and 5 females, aged between 15-62 years, mean age 30.5 ± 14.1 years). Their presenting symptoms were macroscopic/microscopic hematuria and proteinuria ranging between 0.5-2 gr/day. Twelve patients with normal renal function (Ccr 74-120 ml/min) underwent combined therapy using prednisolone (40 mg/day) and azathioprine (100 mg/day) for four months. Two patients who displayed renal failure (Ccr<60 ml/min) were treated with prednisolone (40 mg/day) and cyclophosphamide (100 mg/day).

RESULTS: By four months of therapy hematuria disappeared in all patients except one. Seven of the nine patients with proteinuria underwent total remission of proteinuria within four months. Two patients had no significant decrease in proteinuria. Two patients with renal failure showed significant improvement in renal function.

CONCLUSION: These data may suggest that immunosuppressive therapy reveals encouraging results in the management of Ig A nephropathy.

KEY WORDS: Ig A nephropathy, immunosuppressive therapy.

GİRİŞ

Son yıllarda IgA nefropatisinin primer glomerulonefritler arasında ilk sırayı aldığı bilinmektedir (1). Primer glomerulonefritler arasında sıklığı Japonya'da %30-40, Fransa'da %33.4 (2), Kuzeyde Avrupa'da

%15-20 oranında bildirilmiştir. Hastaların %85-87'sinde 10 yıl sonra böbrek fonksiyonlarının bozulmaya başladığı (3, 4) ve %25 vakada ise 25 sene sonra son dönem böbrek yetersizliği geliştiği saptanmıştır (4). Böylelikle, bu hastalığın eskiden zannedildiği kadar selim bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır.

Yazışma Adresi:

Aydoğan Özbek
Şişli Etfal Hastanesi, Nefroloji Kliniği

IgA nefropatisi en sık 18-40 yaş arasında görülür. Erkek: kadın oranının 6:1'e kadar yükseldiği tesbit edilmiştir (5). Klinik bulgular değişkendir, ancak en sık başlangıç bulgusu makroskopik hematüridir. Mak-

roskobik hematüri tipik olarak üst solunum yolu enfeksiyonları, özellikle farenjit ve tonsillit ile ilişkilidir (6). Hematüri sıklıkla enfeksiyonunun seyri esnasında veya 1-2 gün sonra ortaya çıkar. Daha az sıklıkla, gastroenterit ve üriner enfeksiyonları izler. Hematüri ağrısızdır, ancak sık olarak ateş, halsizlik ve lomber ağrı ile birlikte (7). %30-35 hastada ilk bulgu mikroskobik hematüri ve/veya asemptomatik proteinürüdür. Akut nefritik sendroma %10'dan daha az vakada rastlanır (8). Hipertansiyon başlangıçta nadirdir, daha çok hastalığın seyri esnasında ortaya çıkar. Nefrotik sendroma %5'ten daha az vakada rastlanır ve çocuklarda daha sıktır (9).

Kesin tanı, böbrek biopsisi ile konur. Işık mikroskopisindeki bulgular, hafif mezangial değişikliklerden, fokal ve diffüz proliferasyona ve "crescentic" glomerülonefrite kadar uzanan bir yelpaze içinde bulunabilir (10). İmmunohistolojik incelemede, IgA'nın mezangiumda depolanması daima mevcuttur. Beraberinde IgG ve IgM de görülebilir. Elektron mikroskopisinde ise tüm glomerüllerin mezangiumunda granüler ve elektron yoğun depozitler saptanır. IgA nefropatisi için spesifik bir serolojik test yoktur. Erişkin yaştaki hastaların %33-50'sinde serum total IgA konsantrasyonu yüksektir (11).

IgA nefropatisinin patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Hastaların serumlarında IgA1 ve IgA2 içeren immunkomplekslerde artış olduğu saptanmıştır (12). Hastalığın patogenezinde immunkompleks kökenli bir sürecin varlığı ve genetik duyarlılık düşünülmektedir (13, 14, 15).

Kliniğimizde yaptığımız bu çalışmada, IgA nefropatisinde immunsupresif tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda, böbrek biopsisi ile tanı konmuş IgA nefropatili 14 hasta alındı. Tanı, böbrek biopsi mater-

yalinin ışık mikroskopisi ve immunfluoresan incelenmesi ile konuldu. İmmunfluoresan incelemede mezangiumda IgA depozitlerinin varlığı tanı koydurucu kriterdi.

Böbrek fonksiyonları normal olan 12 hastaya "azathioprine" 100 mg/gün ve "prednisolone" 40 mg/gün tedavisi başlandı. İkinci ayın sonunda "azathioprine" dozu yarıya inildi (50 mg/gün) ve "prednisolone" ikinci aydan sonra tedricen azaltılarak dördüncü ayın sonunda tedavi sonlandırıldı.

Başlangıçta böbrek yetmezliği olan 2 hastaya siklofosfamid 100 mg/gün ve "prednisolone" 40 mg/gün başlandı. Aynı şekilde siklofosfamid dozu ikinci ayın sonunda yarıya indirildi ve "prednisolone" dozu ikinci aydan sonra tedricen azaltılarak dördüncü ayın sonunda tedavi tamamlandı.

Serum biyokimyasal tetkikler, idrar analizi, tam kan sayımı, 24 saatlik idrarda proteinüri ve kreatinin klirensi ilk iki ay içinde haftada bir, sonraki iki ay içinde on beş günde bir, daha sonraki dönemde ise iki ayda bir kez olmak üzere kontrol edildi.

Böbrek fonksiyonları, seri olarak ölçülen 24 saatlik kreatinin klirensi dikkate alınarak değerlendirildi. 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı, 1 gr'ın altında hafif, 1-3 gr arasında orta ve 3 gr'ın üzerinde ağır proteinüri olarak kabul edilip, günde 0.3 gr'ın altına düşmesi tam remisyon olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma grubumuzdaki 14 hastanın yaş ortalaması 30.5±14.1 yıl, erkek:kadın oranı 9:5 idi. Başlangıçta hastalarda gözlenen klinik ve biyokimyasal bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Dört aylık tedavi sonucunda, vakaların biri hariç tümünde, makroskobik hematüri kayboldu. Tedavi sonrasında üç vakada mikroskobik düzeyde hematü-

Tablo 1: Olgularda başlangıçta gözlenen klinik ve biyokimyasal bulgular

Klinik ve biyokimyasal bulgular	Vaka Sayısı
Makroskobik hematüri	14
Proteinüri	12
– Hafif (<1 gr/gün)	5
– Orta (1-3 gr/gün)	6
– Ağır (>3 gr/gün)	1
Hipertansiyon	2
Renal Yetersizlik (Ccr<60 ml/dak)	2

Tablo 2: Olguların tedavi öncesi ve sonrası bulgularının karşılaştırılması

Biyokimyasal bulgular	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
- Proteinüri (gr/gün)	1.25±0.39	0.11±0.08
- Serum kreatinin (mg/dl)		
* başlangıçta renal yetersizliği olmayan hastalarda	0.93±0.22	0.96±0.13
* başlangıçta renal yetersizliği olan hastalarda	2.71	1.10

ri saptandı. Bu üç vakanın uzun süreli takibinde, bir hastada mikroskobik hematüri sebat etti.

Tedavi öncesi ortalama 1.25±0.39 gr/gün olan proteinüri, tedavi sonrası 0.11±0.08 gr/gün düzeylerine indi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). İki vaka dışında tüm vakalarda tam remisyona elde edildi (Tablo 2) Başlangıçta renal yetersizliği olan iki hastanın tedavi sonrasında, serum kreatinin değerleri normal düzeylere (ortalama Scr 1.10 mg/dl) indi.

Hastaların 1-6 yıl süren takipleri esnasında, hiçbirinde böbrek fonksiyonlarında azalma tesbit edilmedi.

Tedavinin yan etkileri olarak, bir hastada hipertansiyon gelişti ve üç hastada cushingoid görünüm, bir hastada diyetle kontrol altına alınan hiperglisemi ve iki hastada akne gelişti. Bunların hiçbirisi tedaviyi kesecek düzeyde olmadı.

TARTIŞMA

IgA nefropatili hastaların tedavi edilip edilmemeleri konusunda ve tedavi yaklaşımı hakkında henüz kesin bir görüş birliği sağlanamamıştır.

Yapılan az sayıda çalışmada, "prednisolone"un renal fonksiyon ve proteinüri üzerine etkileri konusunda çelişkili görüşler bildirilmiştir (16-18). Lai ve arkadaşları, hafif derecede histopatolojik bulguları olan nefrotik sendromlu olgularda, kısa süreli kortikoterapi ile proteinüride remisyona elde ederken, böbrek fonksiyonlarında düzelme tesbit etmemişlerdir (16). Kobayashi ve arkadaşları ise normal böbrek fonksiyonlu, orta-ağır düzeyde proteinürisi olan IgA nefropatili hastalarda, 1-3 yıl süreli "prednisolone" tedavisi ile renal yetersizliğe ilerleme olmadığını bildirmişlerdir (17).

Goumenos ve arkadaşları, başlangıçta böbrek yetersizliği ve ciddi renal histopatolojik bulguları olanlarda, "azathioprine" ve "prednisolone" tedavisinin böbrek yetersizliğinin ilerlemesini yavaşlattığını saptamışlardır (19).

Biz de IgA nefropatisinde immünesupresif tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptığımız çalışmada biri hariç tüm hastalarda makroskobik hematürinin kaybolduğunu, proteinüride ise tedavi sonrasında anlamlı bir azalma olduğunu saptadık. Başlangıçta serum kreatinin düzeyleri yüksek olan iki hastada tedavi sonrasında serum kreatinin değerleri normal seviyelere geriledi. Hastaların 1-6 yıl süreli takiplerinde, hiçbirinde böbrek fonksiyonlarında azalma görülmedi. Tedavi sonrasında üç vakada mikroskobik düzeyde tesbit edilen hematüri, bu üç vakanın uzun süreli takibinde ancak bir hastada aralıklı olarak sebat etti.

Sonuç olarak, IgA nefropatili hastalarda immünesupresif tedavi ile elde ettiğimiz sonuçlar, IgA nefropatisinde immünesupresif tedavinin önemli bir yeri olduğu ve denenmesinin gerektiği kanaatini uyandırmıştır.

KAYNAKLAR

- 1 D' Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world in IgA nephropathy. *Q J Med* 1987; 64: 709-727.
- 2 Pierre Simon. Epidemiology of primary glomerular diseases in French. *Kidney Int* 1994; 1195.
- 3 Jonston PA, Brown JS, Brauminoltz DA, et al: Clinicopathological correlations and long term follow-up 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy. A report from the MRC glomerulonephritis registry. *Q J Med* 1992; 84: 619-627.
- 4 D' Amico G, Imbasciati E, Di Belgioioso GB, et al: Idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Medicine* 1985; 64: 49-60.
- 5 Glasscock RJ, Adler SG, Ward HS, Cohen AH: Primary glomerular diseases. In Brenner BM and Rector FC Jr (eds): *The Kidney* 3rd ed: WB Saunders, Philadelphia, 1986; pp 948-953.
- 6 Clarkson AR, Seymour AE, Thompson AS, Hoynes WDG, et al: IgA nephropathy: A syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis. *Clin Nephrol* 1977; 8: 458-471.
- 7 Macdonal IM, Rairley KF, Hobbs JB, et al: Loin pain as a presenting symptom in idiopathic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1990; 3: 123.
- 8 Schena PR: A retrospective analysis of natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med.* 1990; 89: 209-215.
- 9 Hogg RJ: Usual and unusual presentations of IgA nephropathy in children. *Contrib Nephrol* 1993; 104: 14-23.
- 10 Sissions JGP, Woodrow DF, Curtis JR, et al: Isolated glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. *Brit Med J* 1975; 3: 611-614.
- 11 D' Amico G: Clinical features and natural history in adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 353-357.
- 12 Czerkinsky C, Koopman WJ, Jackson J, et al: Circulating immune complexes and immunoglobulin A rheumatoid factor in patients with mesangial immunoglobulin A nephropaties. *J Clin Invest* 1986; 77: 1931-1938.
- 13 Kasahara M, Hamada K, Okuyowa T, et al: Role of HLA in IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 25-189.
- 14 Kashiwabara H, Sishroo H, Tomura S, et al: Strong association between IgA nephropathy and HLA DR4 antigen. *Kidney Int* 1982; 22: 377.
- 15 Julion BA, Quiggins PA, Thompson SS, et al: Familial IgA nephropathy: Evidence for an inherited mechanism of disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 202.
- 16 Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long term controlled trial. *Clin Nephrol* 1986; 174-180.
- 17 Kobayashi M, Fujii K, Hiki Y, et al: Steroid therapy in IgA nephropathy: a retrospective study in heavy proteinuric cases. *Nephron* 1988; 48: 14-17.
- 18 Kobayashi Y, Hiki Y, Fujii K, et al: Moderately proteinuric IgA nephropathy: Prognostic prediction of individual clinical courses and steroid therapy in progressive cases. *Nephron* 1989; 53: 250-258.
- 19 Gourmenos D, Ahuja M, Brown CB. Can immunosuppressive drugs slow the progression of IgA nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1173-1181.