

Prof. Dr. Ahmet Nadir Yönetçi



1. PAMUKKALE İÇ HASTALIKLARI GÜNLERİ

18-19 Aralık 2021
Şiir Otel, Denizli



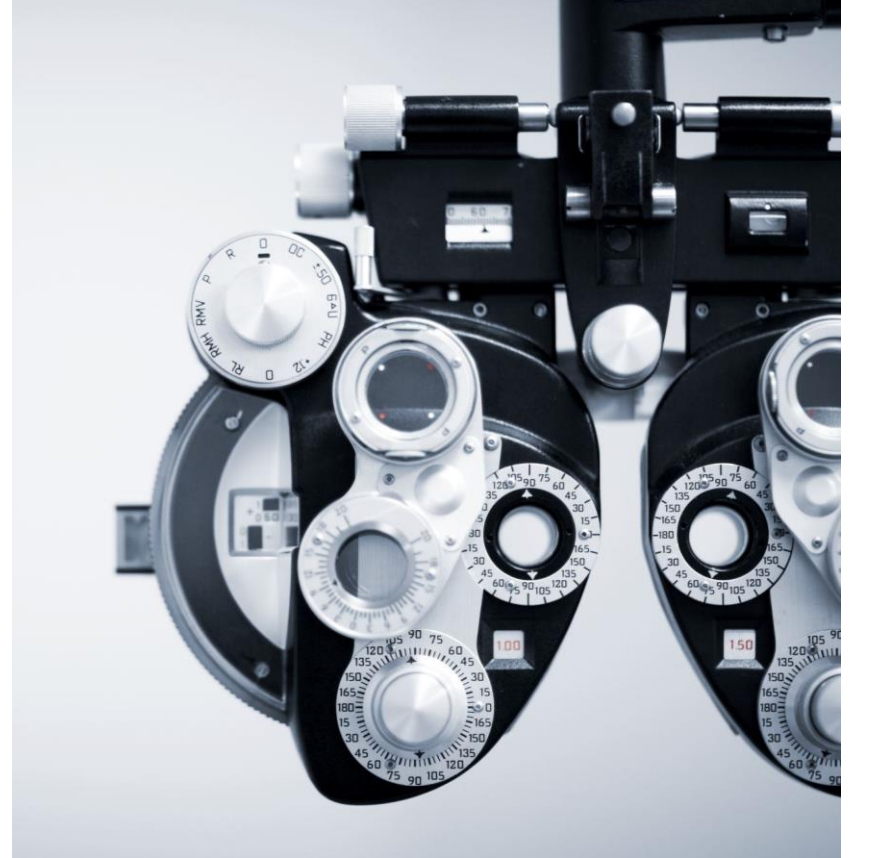
www.pamukkaleichastaliklarigunleri.org

Kresentik glomerülonefritler, ayırıcı tanı

Dr. Mehmet MERT

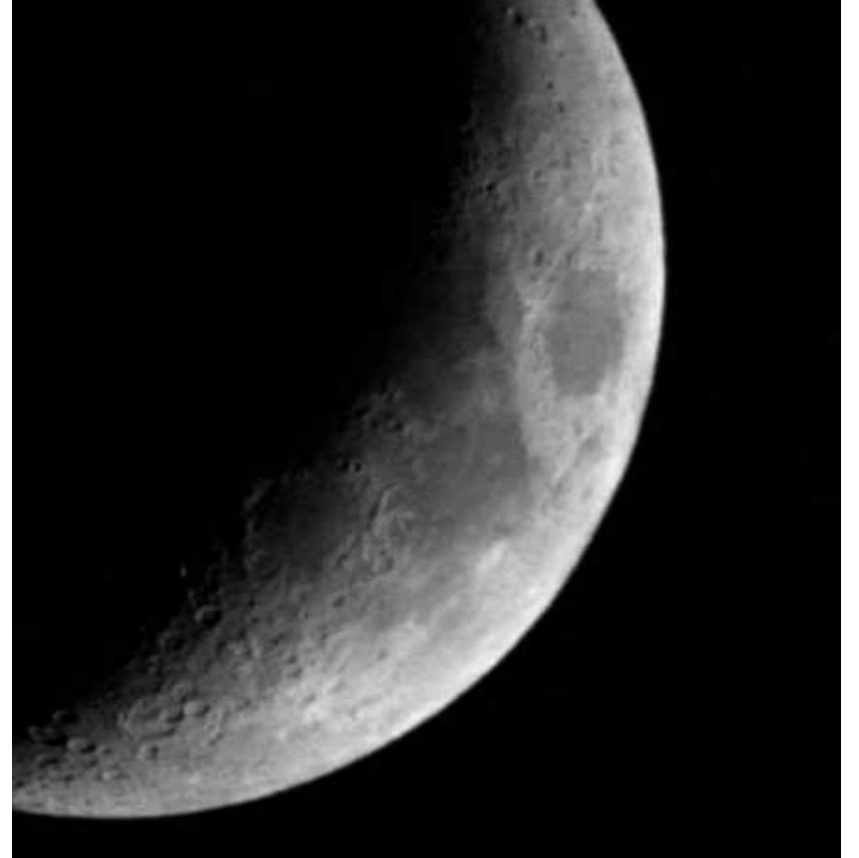
Sunum Planı

- Kresentik glomerülonefrit (GN) tanımı ve patogenezi
- Kresentik GN tipleri
- Kresentik GN'te prognostik sınıflama
- Kresentik GN'te tanı ve ayırıcı tanı



Kresentik glomerülonefrit

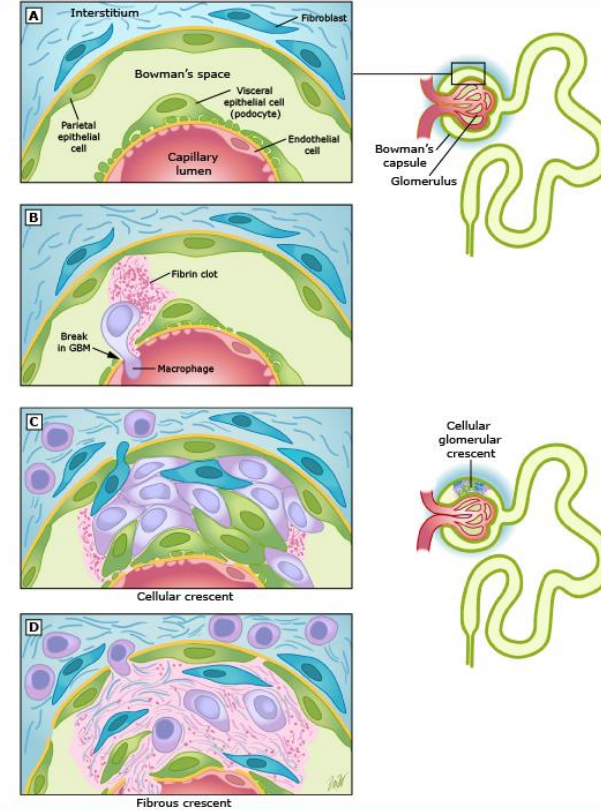
- Hızlı ilerleyen glomerülonefrit (RPGN) günler, haftalar yada aylar (sıklıkla 3 aydan kısa) içinde ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı ile kendini gösteren klinik bir sendromdur.
- Genellikle morfolojik olarak geniş hilal (kresent) oluşumu (Bowman boşluğunda ekstrakapiller proliferasyon) ile karakterize edilir.



Kresentik glomerülonefrit

- Kresent oluşumu, glomerüler bazal membranda ciddi yaralanmayla meydana gelen spesifik olmayan bir yanıttır.
- Glomerüler kılcal duvarda hasarlanma, fibrinojen dahil plazma ürünlerinin Bowman boşluğuna hareketine neden olur.
- Ardından makrofajların ve T hücrelerinin akışı ile IL-1, TNF-alfa, prokoagulan ve fibrinolitik inhibitör faktörler gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile Bowman boşluğunda fibrin oluşumu indüklenir.

Depiction of the natural history of glomerular crescents



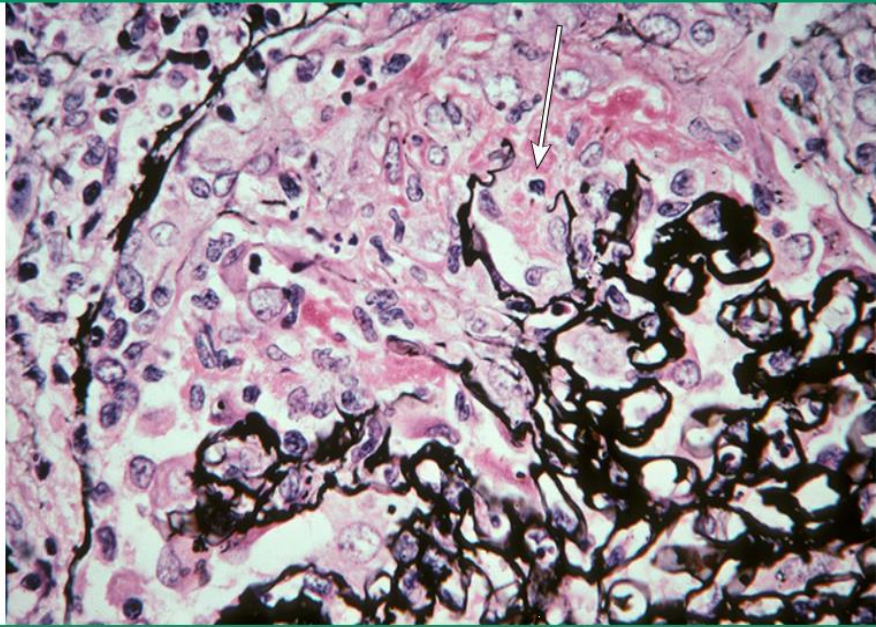
Crescent formation. In early crescent formation, cytokines and growth factors cross the glomerular basement membrane (GBM) to initiate proliferation of the parietal epithelial cells. Small breaks in the GBM occur secondary to injury from oxidants and proteases from neutrophils and macrophages, thus allowing the macrophage to enter Bowman's space, where it can proliferate. Breaks in Bowman's capsule secondary to the periglomerular inflammation also occur, allowing the entrance of more inflammatory cells as well as fibroblasts. The proliferation of parietal and visceral epithelial cells and macrophages is associated with fibrin deposition, slowly choking the glomerular tuft until filtration becomes impossible. In the late stages, the crescent becomes fibrotic and the glomerulus, end stage. Alternatively, in less severe cases, complete restitution of the glomerular tuft can occur.

UpToDate®

Kresentik glomerülonefrit

- Bu inflamatuvar durum sonucunda kresent oluşumu meydana gelir ve glomerüler kapiller duvara ciddi hasar veren herhangi bir inflamatuvar glomerüler hastalık formunda görülebilir [İmmün kompleks hastalıkları ile anti-glomerüler bazal membran (GBM) hastalığı ve antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) vaskülitisi ile ilişkili glomerülonefrit].

Light micrograph showing crescentic glomerulonephritis II



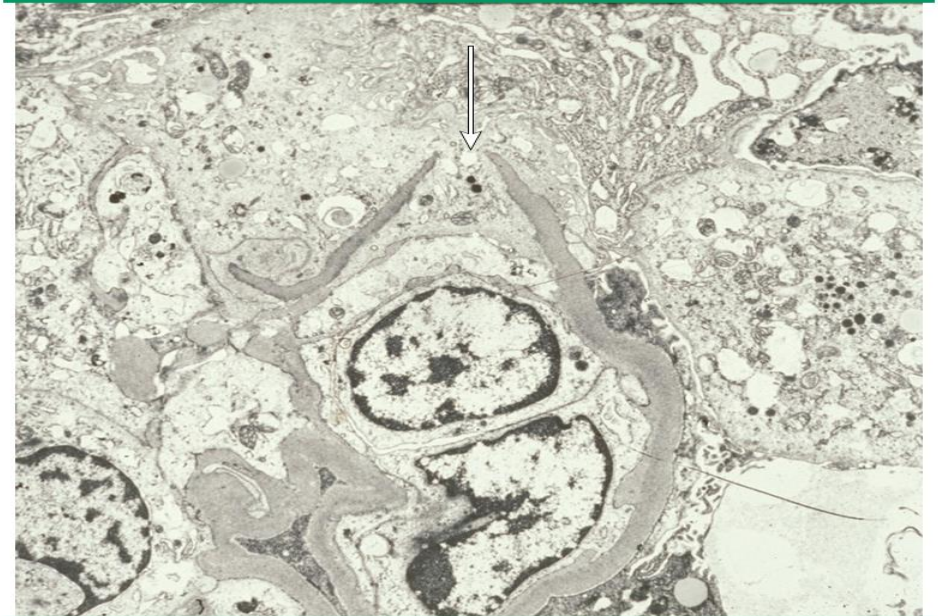
Light microscopy in crescentic glomerulonephritis showing breaks in the glomerular basement membrane (arrow).

Courtesy of Vivette D D'Agati, MD.

18/12/2021

UpToDate®

Electron micrograph in crescentic glomerulonephritis



Electron microscopy in crescentic glomerulonephritis showing breaks in the glomerular basement membrane (arrow).

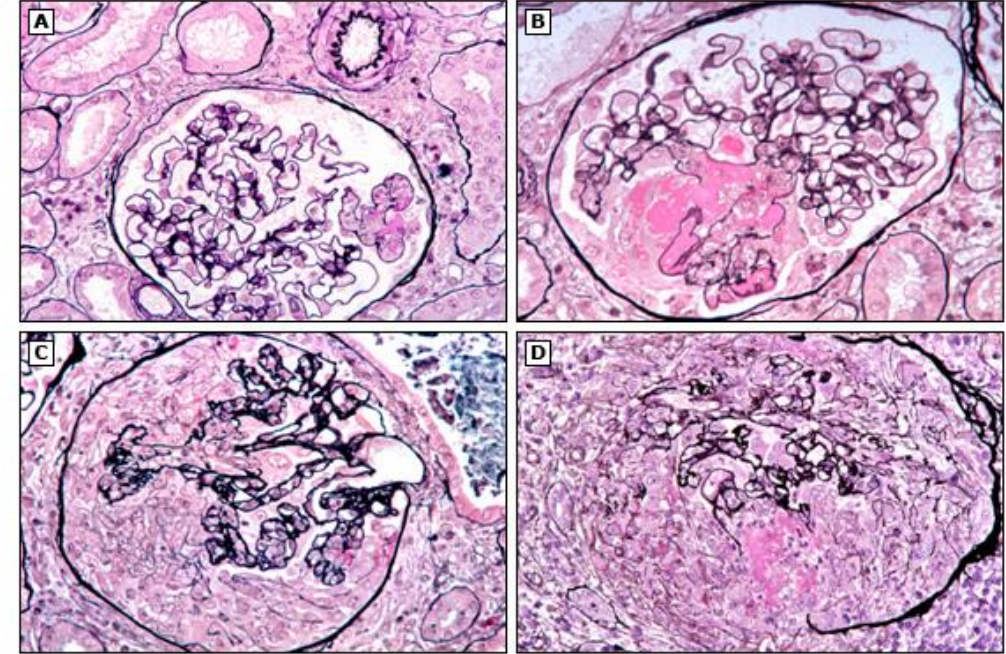
Courtesy of Vivette D D'Agati, MD.

UpToDate®

Kresentik glomerülonefrit

- Oluşan kresentlerde kollajen birikimi, fibroblast büyüme faktörleri ve TGF-beta tarafından yönlendirilen fibroblast proliferasyonundan kaynaklanır.
- Bu geçiş (selüler ve fibroselüler kresent'ten fibröz kresent'e) klinik olarak önemlidir, çünkü fibröz kresentler, hastalığın immünosupresif tedaviye yanıt vermesi ihtimalinin düştüğü anlamına gelir.

Light microscopy showing the evolution of crescentic glomerulonephritis



Light microscopy of crescentic glomerulonephritis showing different stages of crescent formation in the same patients (silver stain).

(A) Early stage showing necrosis of the capillary wall before development of extracapillary proliferation.

(B) Large necrotic area with onset of crescent formation involving proliferation of parietal epithelial cells.

(C) Circumferential cellular crescent.

(D) Late stage showing a large area of disruption of the Bowman's capsule.

Courtesy of Patrice Callard, MD.

Kresentik glomerülonefrit tipleri-1

- **Tip-1. Anti-GBM hastalığı, (%10-30):**
 - Anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) hastalığı, glomerüler kapillerleri, pulmoner kapillerleri veya her ikisini birden etkileyen nadir bir küçük damar vaskülitidir.
 - Başlangıç plazma kreatinin konsantrasyonu ile kresent içeren glomerül yüzdesi arasında doğrudan bir ilişki vardır; özellikle, plazma kreatinin konsantrasyonu 5 mg/dL'nin üzerinde olduğunda kresentler genellikle glomerüllerin %75'inden fazlasında bulunur.
 - Ek olarak, anti-GBM antikor seviyeleri ile başvuru sırasındaki plazma kreatinini arasında doğrudan bir ilişki vardır.

Kresentik glomerülonefrit tipleri-2

- **Tip-2. İmmün kompleks aracılı GN, (%20-30):**
 - Glomerüllerde immün birikintilerin varlığı ile tanımlanır.
 - Çoğu olguda, serolojik ve histolojik bulgular altta yatan hastalık hakkında yol göstericidir: **IgA nefropatisi ve IgA vaskülitinde** mezenkimal ve glomerüler kapiler duvarda IgA birikintileri; **postenfeksiyöz GN'de** antistreptokok antikoru ve subepitelyal hörgüçler (hump); **Lupus nefritinde** mezenkimal artı subendotelyal birikim gösteren antinükleer antikoru (ANA), IgG, IgA, IgM, C3 ve C1q için bir "full house" immünofloresan boyama; ve **mikst kriyoglobulinemide** dolaşımdaki kriyoglobulinler ve intraluminal "trombüs" gibi.
 - Kresent oluşumu nadiren de olsa altta yatan **membranöz nefropatinin üzerine** gelişebilir veya onunla ilişkilendirilebilir. Bu hastalarda kresent oluşumunun mekanizması belirsizliğini korumakla birlikte bazı hastalarda ANCA pozitifliği ve bazılarında da dolaşımda anti-GBM antikoru saptanmıştır. RPGN, **fibriler GN** ve **C3 glomerülopati** gibi çeşitli diğer glomerüler bozukluklarda da nadiren görülür.

Kresentik glomerülonefrit tipleri-3

- **Tip-3. Pauci-immün kresentik GN, (%40-50):**
 - Bu kategori, immünofloresan veya elektron mikroskopu ile çok az veya hiç immün depozitin olmadığı nekrotizan bir GN'i ifade eder.
 - Renal sınırlı vaskülitisi olan hastaların çoğu ANCA pozitif ve birçoğunda granülomatöz polianjit (GPA)'in veya mikroskobik polianjit (MPA)'in sistemik semptomları vardır veya geliştirecektir.
 - ANCA negatif, böbrekle sınırlı pauci-immün kresentik GN'i olan hastalar bu spektrumun bir parçası olarak kabul edilir ve benzer klinik özelliklere, böbrek biyopsi bulgularına ve prognoza sahiptir.

Kresentik glomerülonefrit tipleri-3

- Pauci-immün kresentik GN'li bazı hastalarda mesangium ve glomerüler kapiller duvarda dağınık küçük immün birikintiler vardır. ANCA'nın pozitif olduğu uygun klinik durumlarda, bu bulgu pauci-immün kresentik GN tanısını **dışlamaz**.
- Bazı ANCA pozitif hastalık vakaları ilaçlarla indüklenir (örn. propiltiourasil, hidralazin, allopurinol, penisillamin, minosiklin, rifampisin, levamizol). Bu tür hastaların çoğunda dolaşan anti-MPO ANCA antikoru bulunur, ancak bazılarında hem yüksek titre MPO hem de PR3 ANCA antikoru bulunur.
- Bazı hastalarda hem ANCA pozitif RPGN hem de anti-GBM hastalığının özellikleri vardır. Bu aynı zamanda "**double-antibody**" pozitif hastalık olarak da adlandırılmıştır.

Kresentik glomerülonefrit tipleri-3

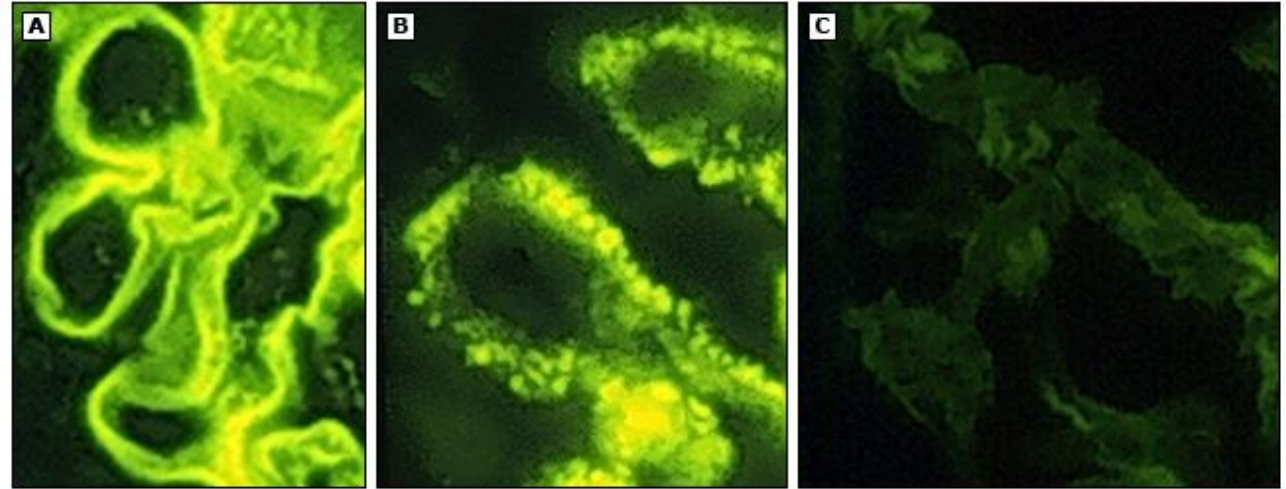
- **Granülomatöz polianjit (GPA)**
 - Sıklıkla solunum yollarını etkileyen nekrotizan granülomatöz yangı ile birlikte dir.
 - Böbrek tutulumu %90 hastada bulunur.
- **Eozinofilik Granülomatöz polianjit (EGPA)**
 - Astım, eozinofili ve nekrotizan yangı ile kendini gösterir.
 - Böbrek tutulumu %45 hastada bulunur.
- **Mikroskopik polianjiitis (MPA)**
 - GPA ve EGPA bulgularının olmadığı sistemik, immünite bakımından sınırlı vaskülit.
 - Böbrek tutulumu %80 hastada bulunur.
- **Böbreğe sınırlı vaskülit**
 - ANCA pozitif glomerülonefrit +, sistemik vaskülit -

Kresentik glomerülonefrit tipleri-4

- **Tip-4. İdiyopatik:**

- Kresentik GN'li idiyopatik RPGN terimi genellikle iki duruma uygulanır: **1:** Tanımlanabilir kategorilerin hiçbirine uymayan bir immün kompleks hastalığı, **2:** ANCA negatif olan bir pauci-immun hastalığı. İlki nadirdir, ikincisi ise kresentik GN vakalarının yüzde 5'inden azını oluşturur.

Immunofluorescence microscopy of glomerular capillaries showing location of IgG



(A) Circulating anti-GBM antibodies with linear immunofluorescence staining of GBM.
(B) Glomerular immune complex localization with granular immunofluorescence staining.
(C) Circulating ANCA with paucity of glomerular immunofluorescence immunoglobulin staining.

IgG: immunoglobulin G; GBM: glomerular basement membrane; ANCA: antineutrophil cytoplasmic autoantibodies.

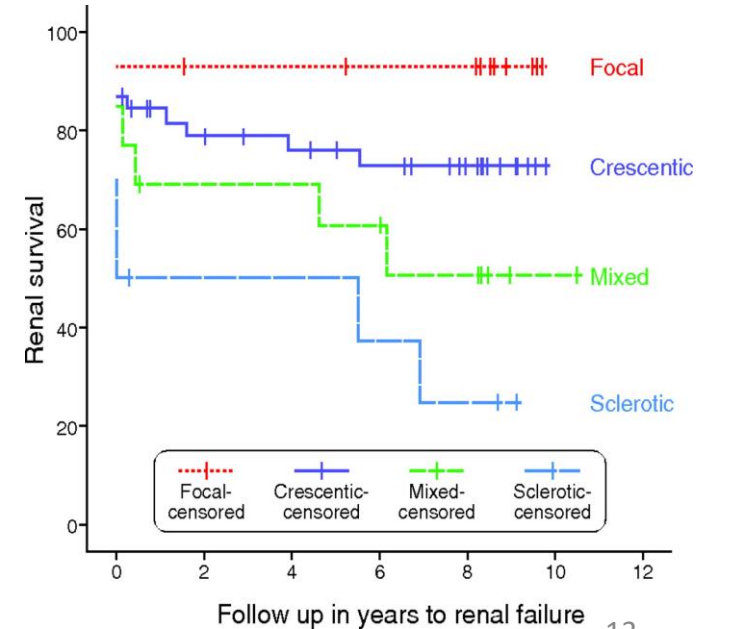
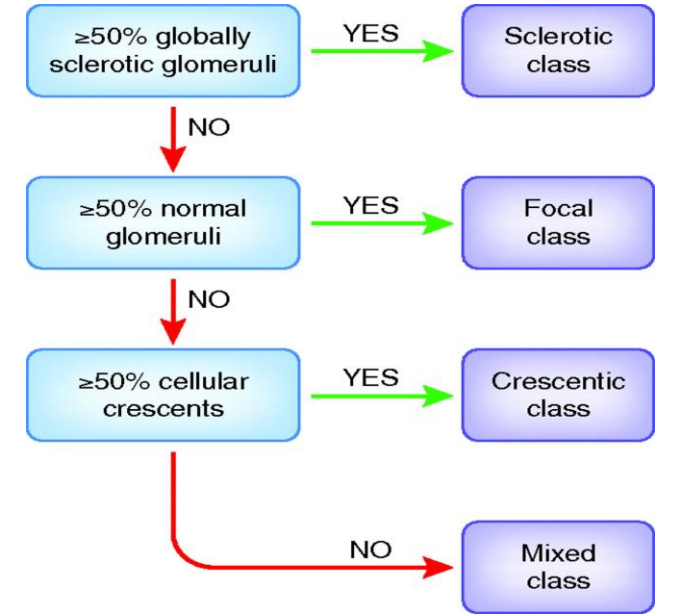
Courtesy of J Charles Jennette, MD.

UpToDate®

Kresentik glomerülonefritlerde prognostik sınıflama

- Tip-3 için:
 - **A. Fokal:** Normal glomerül oranı %50'den fazla
 - **B. Kresentik:** Sellüler kresent oranı %50'den fazla
 - **C. Mikst:** Normal glomerül sayısı, kresentik glomerül sayısı ve global sklerotik glomerül sayısı %50'in altında
 - **D. Sklerotik:** Global sklerotik glomerül oranı %50'nin üstünde

*Berden et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2010. 21;1628-36

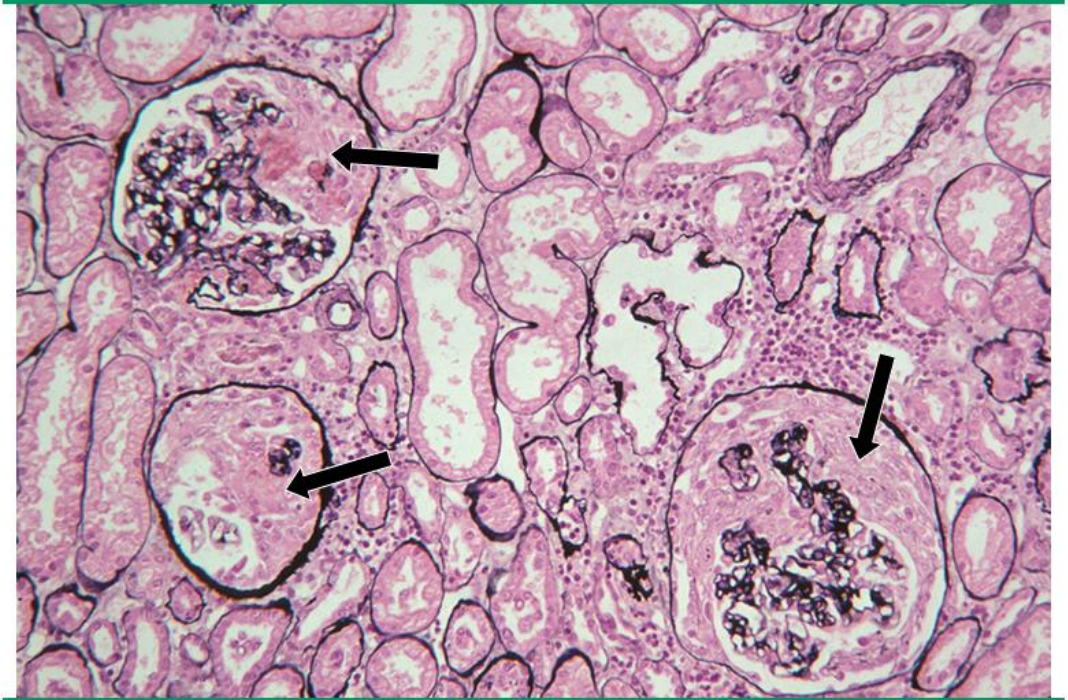


Kresentik glomerülonefritlerde prognostik sınıflama

- **Dolunay (Full Moon, FM):**
 - FM lezyonlar: Kresentlerin Bowman boşluğunu %100 doldurması.
 - FM olgular: Glomerüllerin %50'den fazlasında kresentin Bowman boşluğunu %100 doldurması.
 - Hastaların FM olgular olması diyalize girme riski açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.
 - HD'e girme riski FM olgularda non-FM'lere göre 2.6 kat daha yüksek.

*Unlu M et al. Pauci-immune necrotizing crescentic glomerulonephritis with crescentic and full moon extracapillary proliferation: Clinico-pathologic correlation and follow-up study. *Pathol Res Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2012.10.012>.

Light micrograph showing crescentic glomerulonephritis



High-power light micrograph showing crescentic glomerulonephritis. The hypercellular circumferential crescent (arrows) is compressing the glomerular tuft in the center of the glomerulus and closing the capillary lumens.

Courtesy of Vivette D D'Agati, MD.

UpToDate®

Tanı ve ayırıcı tanı

- Kresentik nefritli hastalar, sistemik bir hastalığın tutulumu veya böbreğe sınırlı tutulum olmasına bağlı olarak değişik klinik bulgularla gelebilir.
- Genel olarak hematüri, proteinüri, kreatinin yüksekliği ile gelen hastalarda yapısal semptomlarla beraber, eğer varsa sistemik semptomlar da olabilir.
- Kronik böbrek hastalığı ekarte edilen, böbrek boyutları ultrasonda normal saptanan hastalarda böbrek biyopsisi planlanır.
- Serolojik tetkikler yapılır. Kreatinin yüksekliği birçok hastada tanı anında vardır. C3, C4 düzeyleri, ANA, Anti-dsDNA, pANCA, cANCA, anti-GBM antikoru bakılmalıdır.

Tanı ve ayırıcı tanı

- **Ayrıntılı olarak istenecek tetkikler-1:**

- **Tam kan sayımında:** Böbrek yetmezliği varsa veya gastrointestinal ve/veya pulmoner kanaması varsa anemi olabilir. % 13 veya daha fazla eozinofili, EGPA'yı düşündürür. Pansitopeni SLE'de görülebilir.
- Serum elektrolitleri, BUN, kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin fosfokinaz (CPK) ve karaciğer fonksiyon testleri tetkik edilmelidir. En yaygın anormallik **artmış serum kreatinin** düzeyidir. Ancak, başlangıçta seviye normal olabilir. İnflamasyon fazla ise bazen rabdomiyoliz olabilir, LDH, CPK seviyeleri yükselebilir. Hepatit varlığında ALT, AST, ALP, bilirubin yükseklikleri olabilir.
- Eritrosit sedimentasyon hızı spesifik olmayan bir bulgu olmasına rağmen, genellikle yüksektir. **CRP seviyeleri yükselir ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir.**

Tanı ve ayırıcı tanı

- **Ayrıntılı olarak istenecek tetkikler-2:**
 - İdrar tetkikinde proteinüri neredeyse her zaman mevcuttur, ancak genellikle 2-3 gr/g'den azdır.
 - Mikroskopik hematüri her zaman mevcuttur ve başvuru sırasında böbrek hastalığı için tek ipucu olabilir.
Dismorfik eritrositler ve eritrosit silendirlerinin varlığı kresentlerin önemli belirtisidir.

Photomicrograph of urine sediment with a red cell cast



Urine sediment showing free red cells and a red cell cast that is tightly packed with red cells. It is more common for red cell casts to have fewer red cells trapped within a hyaline or granular cast. Red cell casts are virtually diagnostic of glomerulonephritis or vasculitis.

Courtesy of James F Simon, MD.

UpToDate®

Tanı ve ayırıcı tanı

Böbrek hasarı ve pulmoner hemoraji'nin birlikte görüldüğü durumlar

• A. Volüm ilişkili nedenler:

- Akciğer ödeminin eşlik ettiği hipervolemi ve ABH
- Ağır kalp yetmezliği

• B. Enfeksiyonlar:

- Ağır bakteriyel pnömoni ve böbrek hasarı
- Hanta virüs enfeksiyonu
- İmmün sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar

• C. Diğer nedenler:

- ARDS, böbrek yetmezliği ile birlikte
- Paraquat zehirlenmesi
- Pulmoner emboli ile birlikte renal ven / vena cava inferior trombozu

• D. Anti GBM ilişkili hastalık:

- Goodpasture sendromu

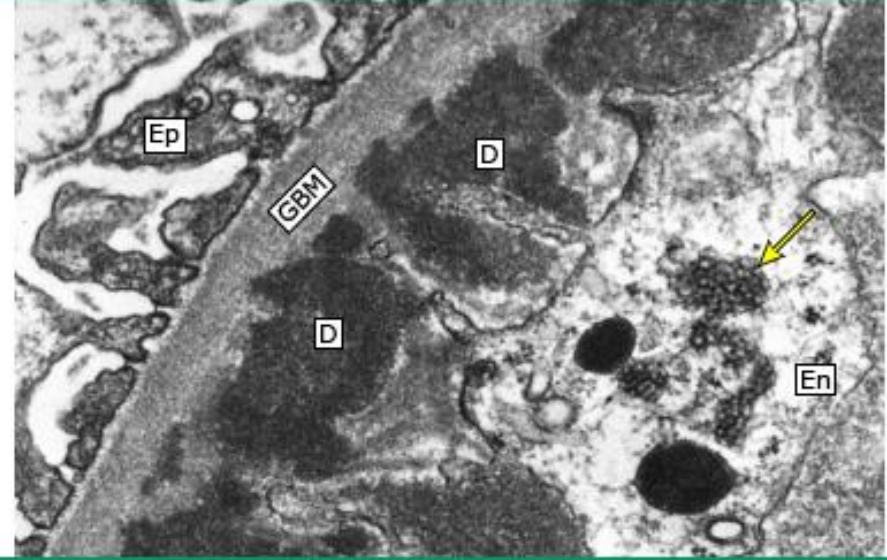
• E. Sistemik vaskülitler:

- GPA
- MPA
- SLE
- EGPA
- IgA vaskülit
- Behçet hastalığı
- Esansiyel mikst kriyoglobülinemi
- Romatoid vaskülit
- İlaçlar: Penisilamin, hidralazin, propiltiyourasil

Tanı ve ayırıcı tanı

- Pozitif **ANA** titresi ve **anti-dsDNA** antikoru ile düşük C3 ve C4 seviyeleri lupus nefritini karakterize eder.
- **ANCA**, MPA'sı olan hastaların % 80'inden fazlası pANCA pozitifdir. GPA'sı olan hastaların %90'ı cANCA pozitifdir. Bununla birlikte, ANCA tipi ve spesifitesi bu klinik sendromların her biri için **patognomonik değildir**.
- Dolaşımdaki **ANCA'nın** Goodpasture sendromu vakalarının % 10-50'sinde, lupus hastalarının yaklaşık % 20'sinde ve nadiren postenfeksiyöz GN, Henoch-Schonlein purpurası ve kriyoglobulinemi vakalarında tespit edilebileceği akılda tutulmalıdır.
- **Kriyoglobülinler** ve hipokomplementemi, kriyoglobülinemik nefritin belirteçleridir.
- **Anti-GBM antikoru**, Goodpasture sendromunun tipik özelliğidir.

Subendothelial deposits and tubuloreticular inclusions in lupus nephritis



Electron micrograph in diffuse proliferative lupus nephritis shows massive subendothelial deposits (D) and characteristic tubuloreticular structures (arrow) in the endothelial cells (En). The subendothelial deposits cause marked thickening of the glomerular capillary wall, leading to a wire loop appearance on light microscopy.

Ep: epithelial cell; GBM: glomerular basement membrane.

Courtesy of Helmut Rennke, MD.

UpToDate

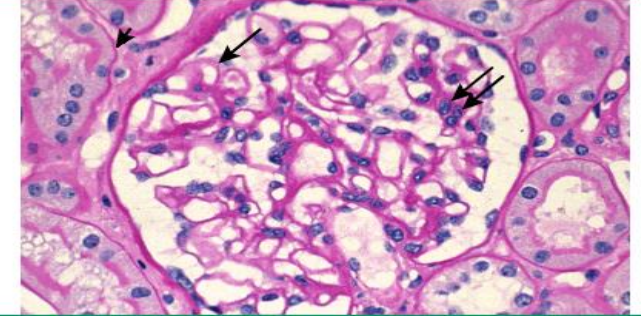
Tanı ve ayırıcı tanı

- **Hepatit B**, poliarteritis nodoza ile; **hepatit C**, ise mikst kriyoglobülinemi ile ilişkilidir. Aynı zamanda glomerülo nefritler de (MPGN, MG) viral hepatitlerle ilişkili olabilir. Hepatit profili hakkında bilgi sahibi olmak başlanacak immunsupresif tedavi açısından da önemlidir.
- **İdrar ve serum protein elektroforezi**, klinik bulguların bir nedeni olarak hafif zincir hastalığının veya aşikar multiple miyelomun varlığını dışlamak için RPGN ile başvuran hastalarda bakılmalıdır.
- **Görüntüleme yöntemleri**; hastalarda üriner sistem ultrasonu mutlaka yapılmalıdır. Kronik böbrek hastalığı ve obstrüktif nefropatiyi ayırt etmek gerekir. Böbrek biyopsisinin planlanması için de önemlidir. Sistemik bulguları olan hastalarda semptom ve organ tutulumuna göre görüntüleme yöntemleri planlanabilir.

Tanı ve ayırıcı tanı

- **Son olarak:** Böbrek biyopsisi çoğu hastada yapılır ve kresentler görülür. **Fibrinoid nekroz** lupus nefritinde ve ANCA ilişkili vaskülit (AİV)'de sık görülür. GPA'da nadiren **granülom** ve EGPA'da **eozinofil infiltrasyonu** görülebilir.
- İmmüno Floresan bulguları büyük önem taşır. Glomerüller bazal membran (GBM) boyunca **lineer IgG birikintileri**, Goodpasture sendromuna özgüdür. **Granüler immünglobülin ve kompleman birikimleri** immün kompleks glomerulonefritinde görülür. AİV'de immünglobulin birikintileri **yoktur veya zayıftır**.

Normal glomerulus

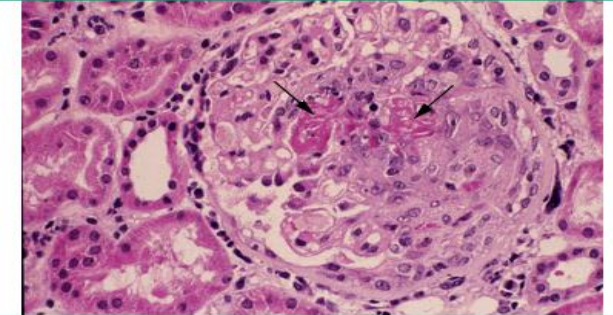


Light micrograph of a normal glomerulus. There are only one or two cells per capillary tuft, the capillary lumens are open, the thickness of the glomerular capillary wall (long arrow) is similar to that of the tubular basement membranes (short arrow), and the mesangial cells and mesangial matrix are located in the central or stalk regions of the tuft (arrows).

Courtesy of Helmut G Rennke, MD.

UpToDate®

Necrotizing glomerulonephritis



Light micrograph showing fresh segmental necrotizing lesions with bright red fibrin deposition (arrows). A necrotizing glomerulonephritis can be seen in a variety of inflammatory disorders including vasculitis and lupus nephritis. The latter has prominent immune complex deposition that is generally absent in vasculitis.

Courtesy of Helmut Rennke, MD.

UpToDate®



Teşekkürler...

