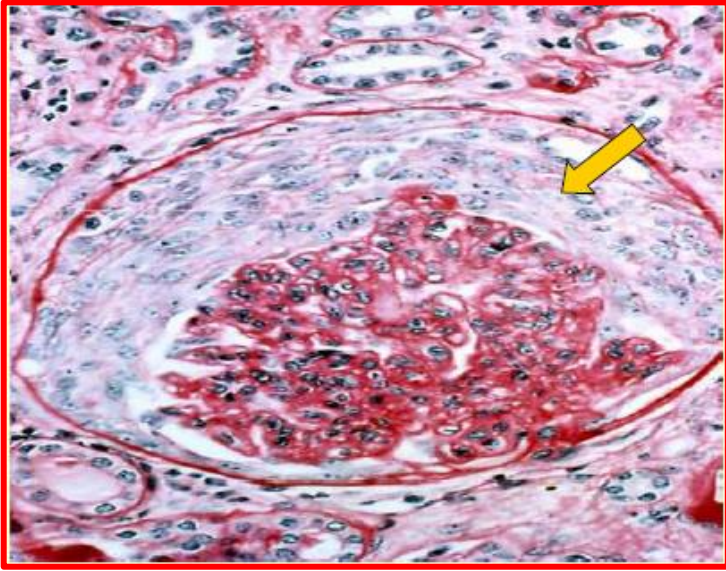




# Kresentrik Glomerülonefritler

Dr. Mevlüt Çeri  
Nefroloji BD



- Kresentrik GN, idrarda glomerüler hastalık özellikleri ve nispeten kısa bir süre içinde (günler, haftalar veya birkaç ay) ilerleyici böbrek fonksiyonu kaybı ile kendini gösteren klinik bir sendromdur
- Özellikle glomerüllerin %80'inden fazlasında dairesel kresent bulunan hastalar tedaviye iyi yanıt vermeyebilecek ileri böbrek yetmezliği ile başvurma eğilimindedir

# Anti-GBM Hastalığı (Goodpasture Send)

- Glomerül kapillerler ve pulmoner kapiller
- Anti-bazal membran otoantikorlarının bazal membranda lineer tarzda birikimi
  - (Tip IV kollajen zincirinin karboksil terminal, nonkollajenöz alanı [  $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$  ])-Goodpasture antijeni
  - **Anti-GBM %90 pozitif**
- Pulmoner hemoraji
- Nekroz ve kresentlerle seyreden GN

# ANCA(+) Kresentrik GN

Sistemik vaskülit(-)  
**Böbrek sınırlı  
Vaskülit**

Sistemik vaskülit(+)  
Granülom(-) Astma(-)  
**Mikroskopik  
Polianjitis**

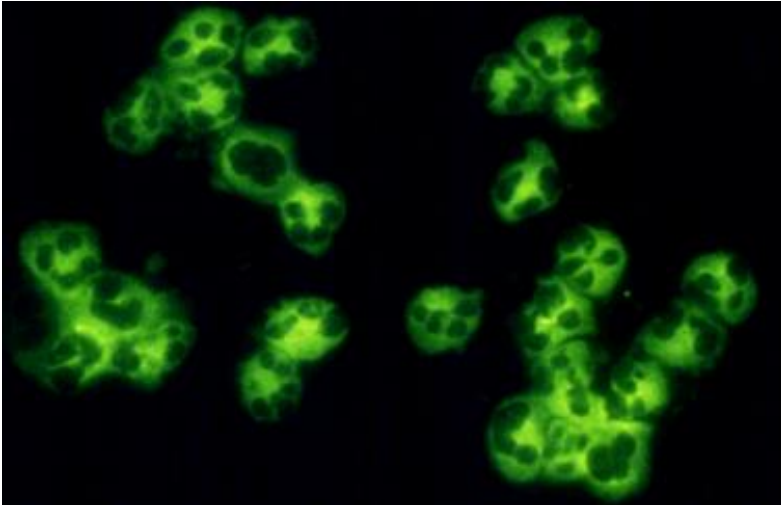
Sistemik vaskülit(+)  
Granülom(+)  
Astma(-)  
**Granümatöz  
Poliangitis**

Sistemik vaskülit(+)  
Granülom(+)  
Astma(+)  
Eozinofili (+)  
**Eozinofilik  
Granümatöz  
Poliangitis**

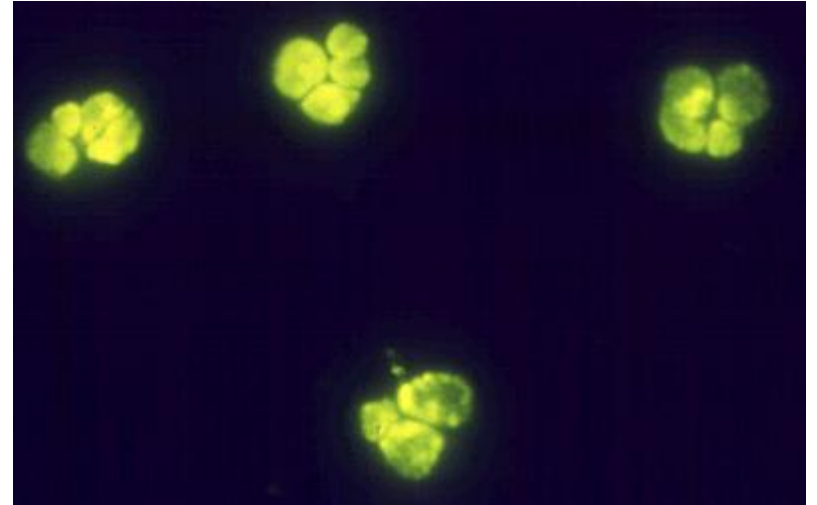
ANCA negatif: İdiopatik kresentrik glomerülonefrit

# ANCA ve Hedef Antijenler

c-ANCA proteinaz 3(PR3)



p-ANCA myeloperoksidaz(MPO)

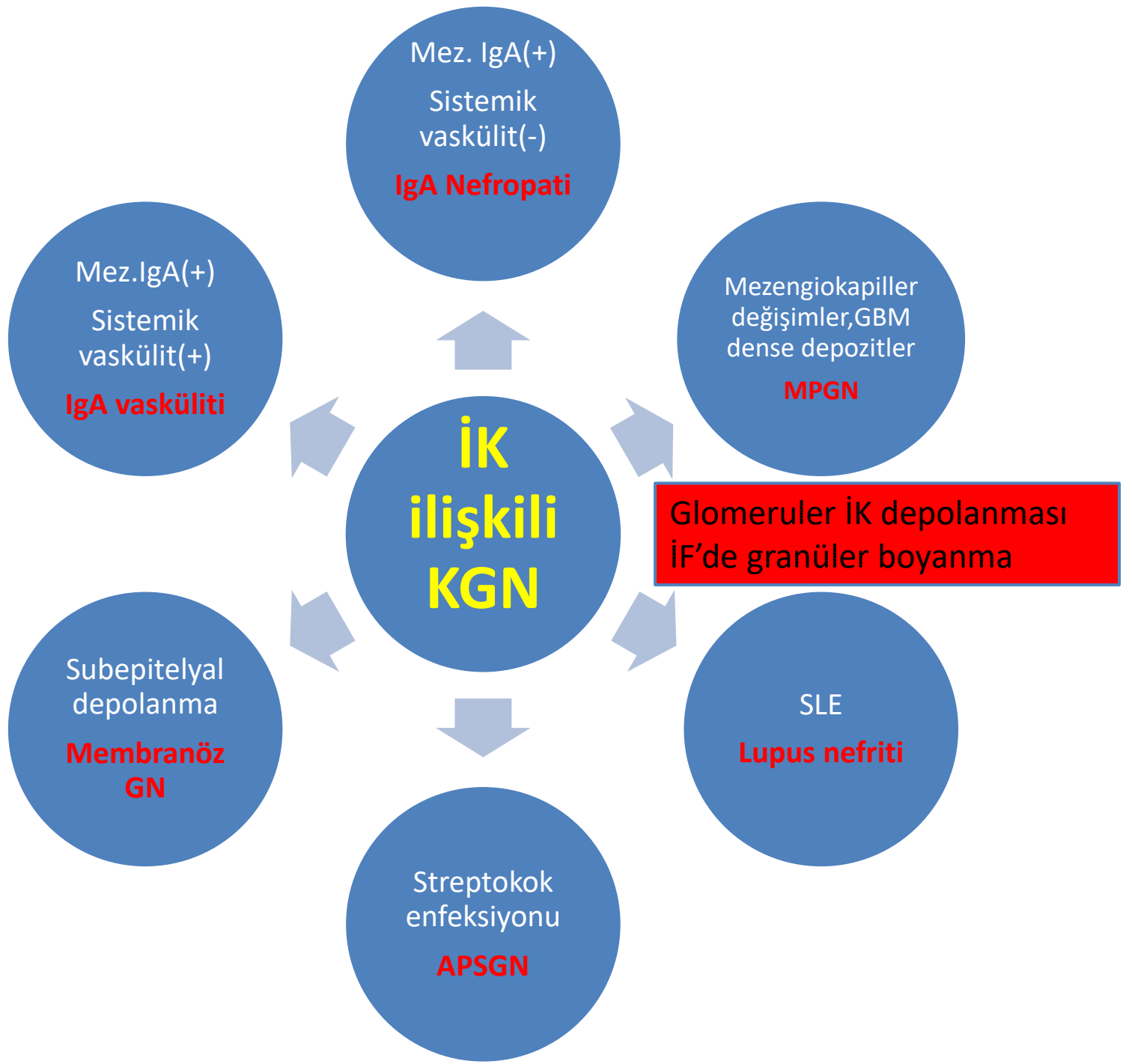


# ANCA

ANCA	MPA (%)	GPA (%)	EGPA (%)
PR3-ANCA	40	80	10
MPO-ANCA	50	15	60
NEGATİF	10	5	30

# ANCA (+) diğer durumlar

- Genellikle atipik ANCA boyanması mevcut  
(Laktoferrin ve elastaz karşı / P-ANCA )
- **Otoimmün Hastalıklar**
  - RA,SLE, Goodpasture(%10-50), Sjögren, Relapsing polikondrit, SS, antifosfolipid sendromu, Hashimoto
- **İnfeksiyöz**
  - Tüberküloz, Hepatit C, endokardit
- **Vaskülitik**
  - Kriyoglobulinemi, IgA vasküliti, Poliarteritis Nodosa
- **Diğer**
  - Sarkoidoz, Alport send, PBS, İBH, Kistik Fibrozis





# Sıklık

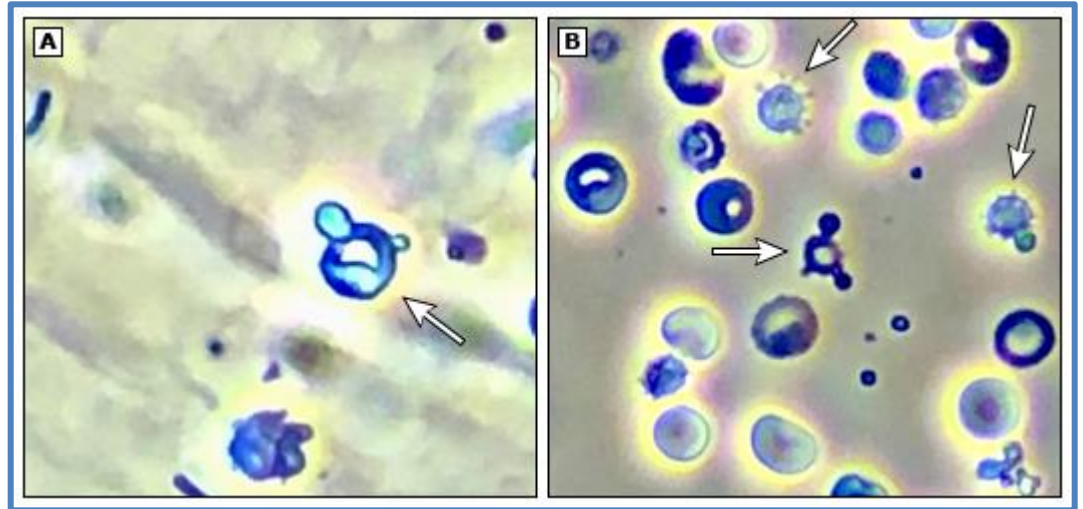
- Anti GBM Hastalığı, 1/1 000.000, genç yaşta erkek eğilimi
- GPA 0.4-12 ve MPA 0.5-24 yeni olgu/yıl/milyon
- 50-60 yaş pik, E=K(genç popülasyonda kadın eğilimi)

# Klinik

- Akut başlangıç: Makroskobik hematüri, idrar miktarında azalma, HT ve ödem
- Daha yaygın olarak ödem ve halsizlik ile sinsi başlangıç!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

# Böbrek tutulumu

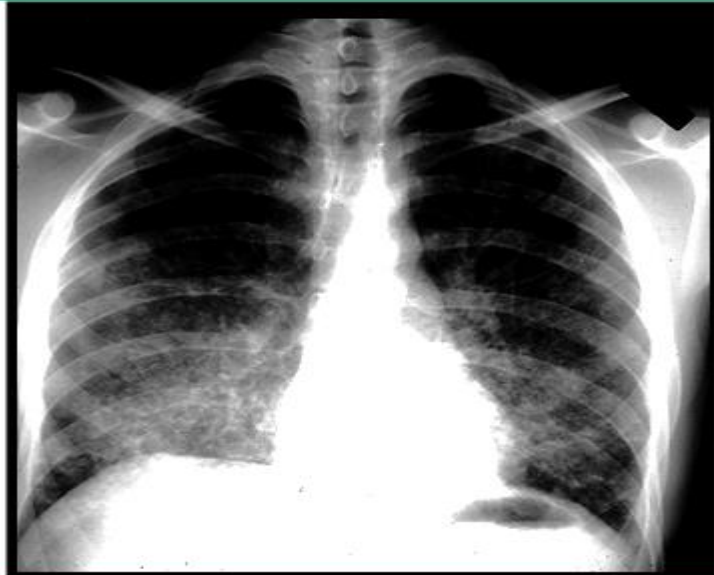
- Genelde kre>3 mg/dl
- Makroskopik hematüri (dismorfik eritrosit-eritrosit silendir, nadiren hematüri yok)
- Proteinüri <3 gr/gün
- Genellikle kresentrik



# Solunum yolu tutulumu

- Öksürük, nefes darlığı, plöretik ağrı, **hemoptizi**
- **Pulmoner hemoraji !!!!!!!**
- Nodüller ve kaviter lezyonlar, pulmoner konsolidasyon ve/veya plevral efüzyon, yamalı veya yaygın opasiteler, hiler adenopati

Diffuse alveolar hemorrhage in isolated capillaritis



Chest radiograph from a patient with diffuse alveolar hemorrhage due to isolated pulmonary capillaritis. Note the bilateral ground glass opacities and normal heart size.

Diffuse alveolar hemorrhage CT



# Solunum yolu tutulumu

- Eyer burun deformitesi, nasal ülser
- Trakeal veya subglottik stenoz, sinuzit, rinit, rinore
- İşitme kaybı, otitis media, otore
- Polikondrit



## Cilt tutulumu

- Purpura, ürtiker ve Livedo retikülaris sıklıkla alt ekstremitelerde
- Nodüler lezyonlar genellikle EGPA ve GPA



# Diğer tutulumlar

- Artrit
- Abdominal ağrı, gaitada kan, mezenterik iskemi, nadiren perforasyon, pankreatit ve hepatit
- Konjuktivit, korneal ülserasyon, episklerit/sklerit, retinal vaskülit, üveit
- Kalp bloğu, hipokinezi, endokardit, myokardit, perikardit (EGPA'da %50, GPA ve MPA'da <%20)

Organ system	Microscopic polyangiitis (%)	Granulomatosis with polyangiitis (GPA) (%)	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (eGPA) (%)
Cutaneous	40	40	60
Kidney	90	80	45
Pulmonary	50	90	70
Ear, nose, and throat	35	90	50
Musculoskeletal	60	60	50
Neurologic	30	50	70
Gastrointestinal	50	50	50

# Tanı

## Semptomatoloji

- Sistemik
- Renal

## Laboratuvar

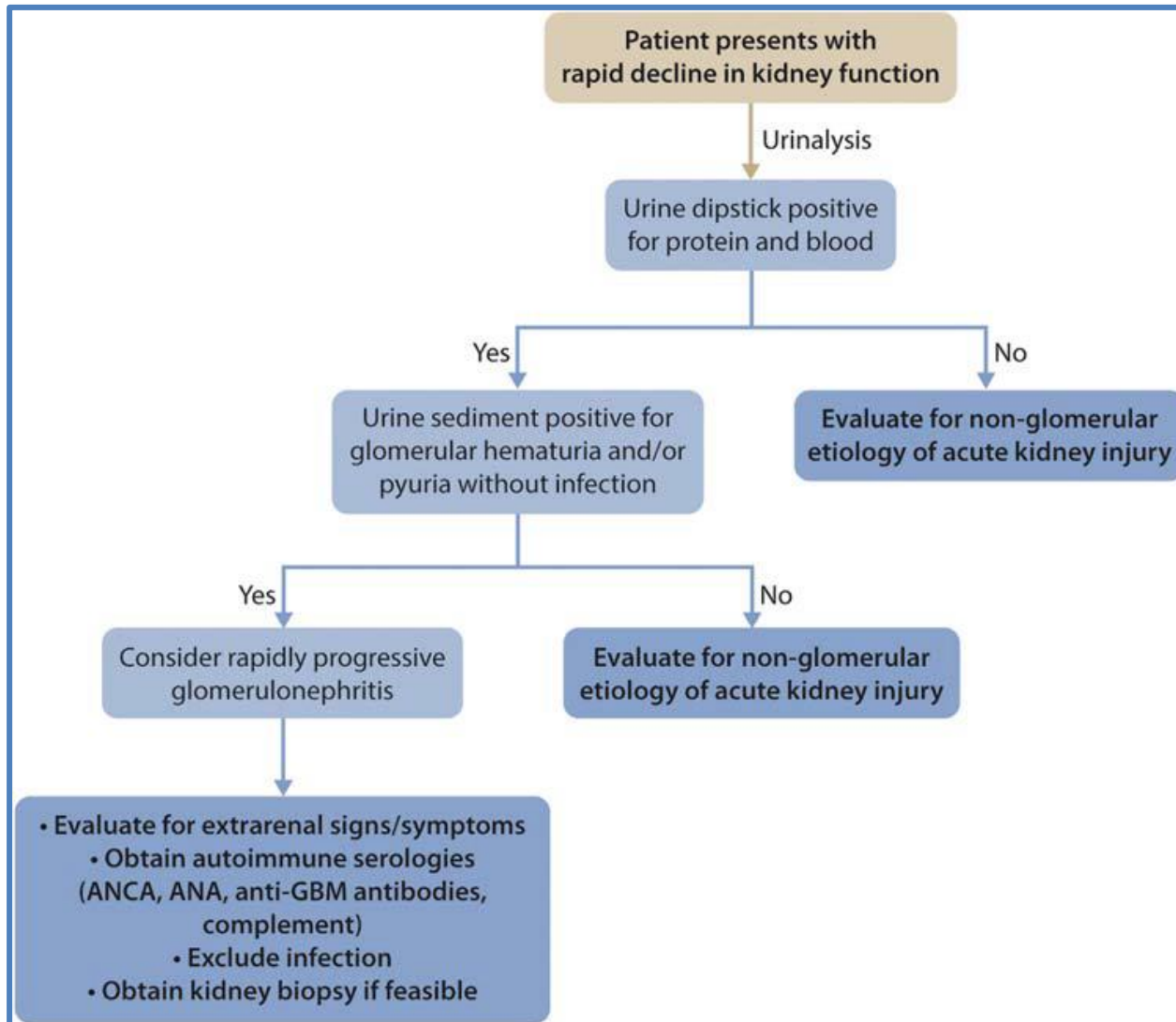
- Hematoloji
- Biyokimya
- **İmmunoloji**
- Radyoloji
- **Patoloji**

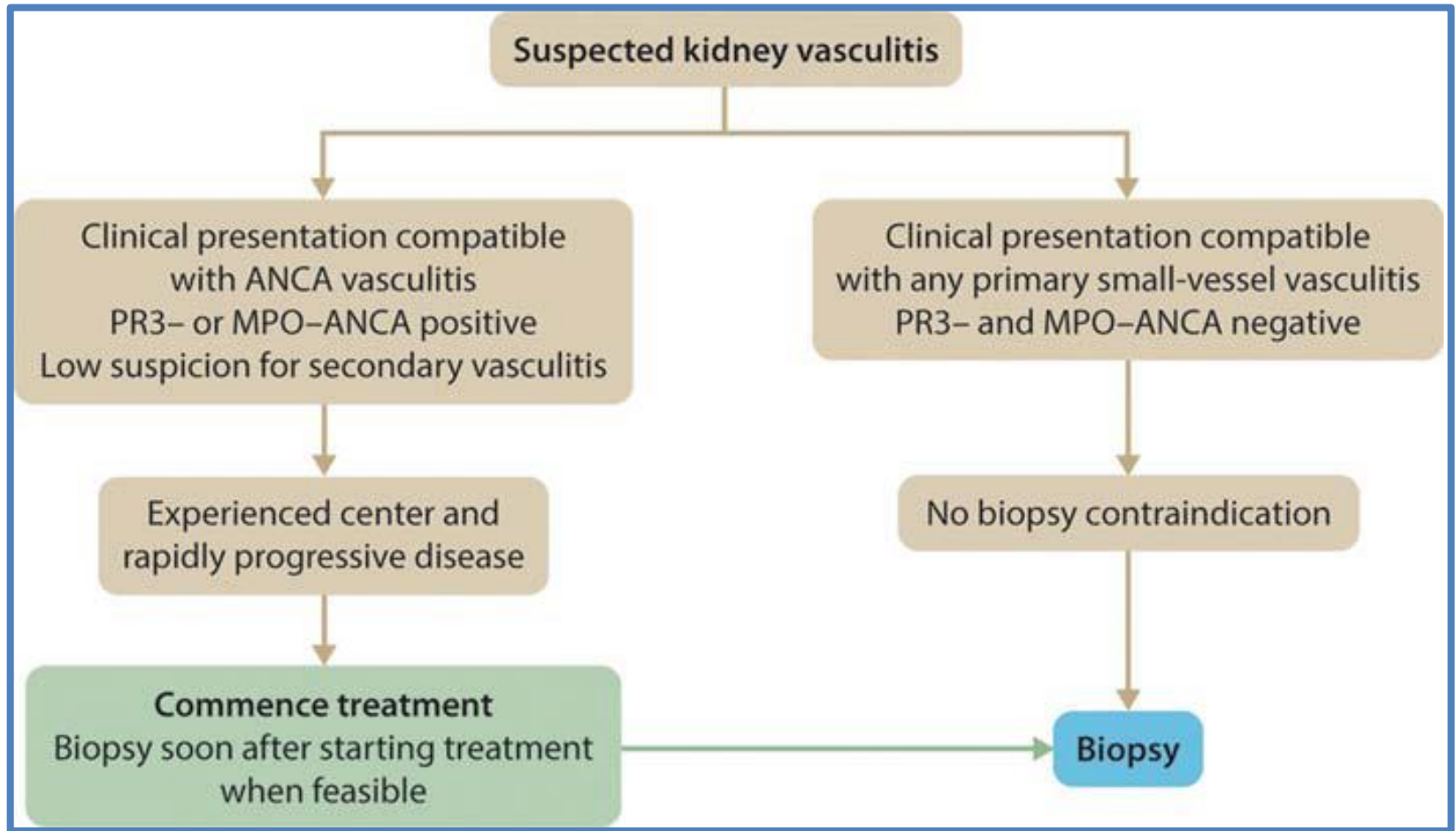
KGN düşündüreren klinik bulgularla başvuran hastada doğru ve acil bir tanı esastır

Hastalar uygun serolojik testlere ve gerekirse böbrek biyopsisine tabi tutulmalıdır



# Hızlı İlerleyen Glomerülonefritte Tanı Stratejisi





# Tedavi

- Tedavisiz bırakıldığında sonuçlar kötü, ciddi morbidite ve mortalite riski
- Tedavi edilmeyen hastalar günler- haftalar ila bir kaç ay arasında değişen bir sürede SDBY ilerler(kresent < %50 ise hızlı ilerleyici bir seyir olmayabilir)
- Diyaliz bağımlı hale gelen hastalarda immunsupresif tedaviye gereksinim yok
- AAV'de ekstrarenal bulguları olan tüm olgulara böbrek fonksiyonları ne olursa olsun immunsupresif tedavi uygulanmalı

# ANCA İlişkili Vaskülit Tedavi

- İmmünsüpresif tedavi
  - İndüksiyon tedavisi
  - İdame tedavisi
- Plazmaferez ???
- Destek tedavisi

# İndüksiyon Tedavisi

**We recommend that glucocorticoids in combination with cyclophosphamide or rituximab be used as initial treatment of new-onset AAV (1B)**

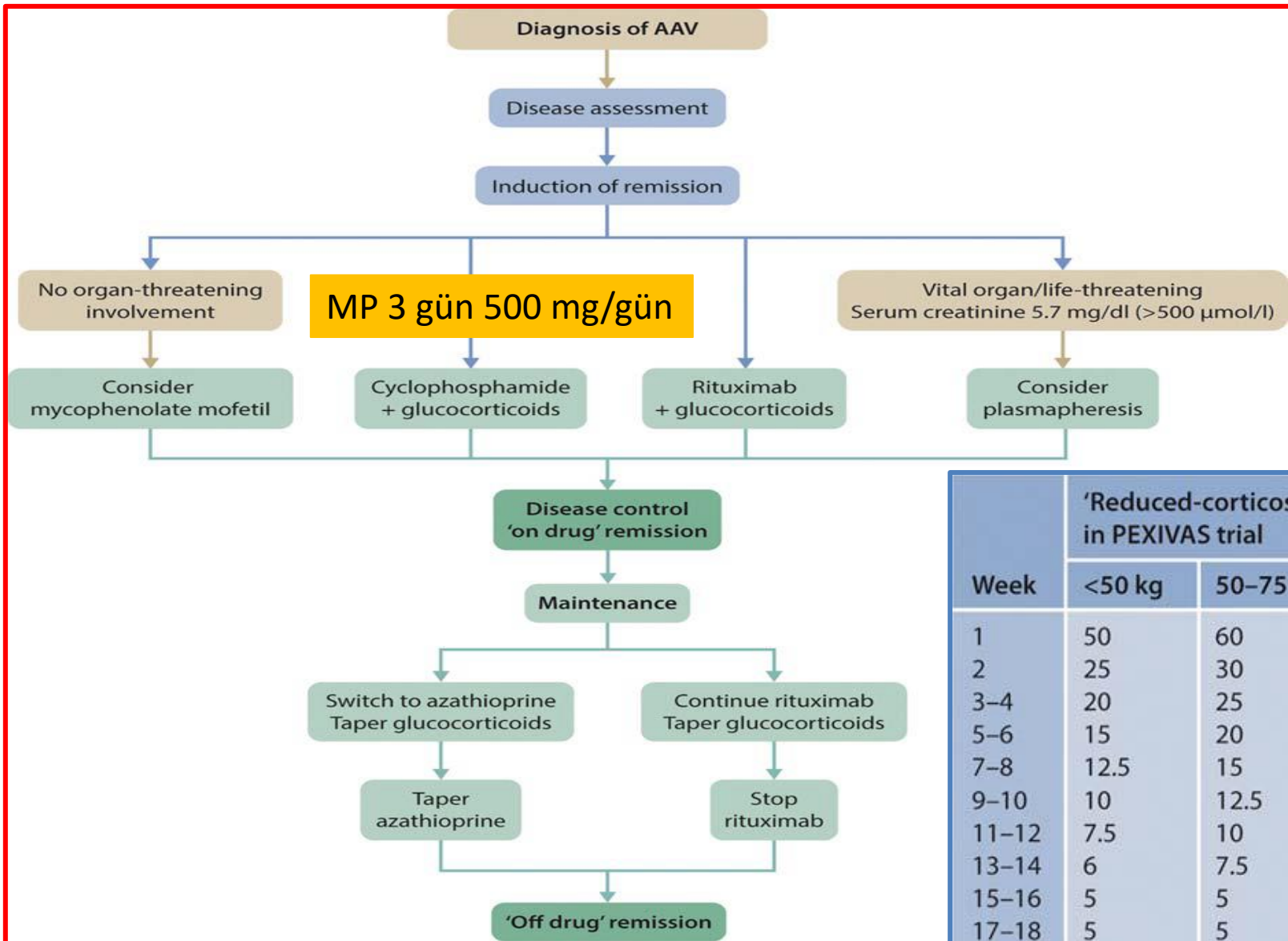
**%85-90 remisyon (%75 tam remisyon)**

**Discontinue immunosuppressive therapy after 3 months in patients who remain on dialysis and who do not have any extrarenal manifestations of disease**

# Tedavi

## Organ ve yaşamı tehdit eden hastalık;

- **Aktif glomerülonefrit**
- Pulmoner hemoraji
- Serebral vaskülit
- İlerleyici periferik veya kraniyal nöropati
- Orbital psödotümör
- Sklerit
- Vaskülite bağlı gastrointestinal kanama
- Vaskülite bağlı kalp hastalığı (perikardit, miyokardit)



Week	'Reduced-corticosteroid dose' in PEXIVAS trial		
	<50 kg	50–75 kg	>75 kg
1	50	60	75
2	25	30	40
3–4	20	25	30
5–6	15	20	25
7–8	12.5	15	20
9–10	10	12.5	15
11–12	7.5	10	12.5
13–14	6	7.5	10
15–16	5	5	7.5
17–18	5	5	7.5
19–20	5	5	5
21–22	5	5	5
23–52	5	5	5
>52	Investigators' local practice		

## ANCA ilişkili Vaskülit İndüksiyon Tedavi Dozları

Oral cyclophosphamide	Intravenous cyclophosphamide	Rituximab	Rituximab and i.v. cyclophosphamide	MMF
2 mg/kg/d for 3 months, continue for ongoing activity to a maximum of 6 months	15 mg/kg at weeks 0, 2, 4, 7, 10, 13 (16, 19, 21, 24 if required)	375 mg/m <sup>2</sup> /week × 4 weeks OR 1 g at weeks 0 and 2	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> /week × 4 weeks, with i.v. cyclophosphamide 15 mg/kg at weeks 0 and 2 OR Rituximab 1 g at 0 and 2 weeks with cyclophosphamide 500 mg/2 weeks × 6	2000 mg/d (divided doses), may be increased to 3000 mg/d for poor treatment response
Reduction for age: • 60 yr, 1.5 mg/kg/d • 70 yr, 1.0 mg/kg/d Reduce by 0.5 mg/kg/day for GFR <30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Reduction for age: • 60 yr 12.5 mg/kg • 70 yr, 10 mg/kg Reduce by 2.5 mg/kg for GFR <30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>			

Rituximab preferred	Cyclophosphamide preferred
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Children and adolescents</li> <li>• Pre-menopausal women and men concerned about their fertility</li> <li>• Frail older adults</li> <li>• Glucocorticoid-sparing especially important</li> <li>• Relapsing disease</li> <li>• PR3-ANCA disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab difficult to access</li> <li>• Severe GN (SCr &gt;4 mg/dl [354 µmol/l]), combination of two intravenous pulses of cyclophosphamide with rituximab can be considered</li> </ul>

**KDIGO-2021**



# Plazmaferez

- Diyaliz gerektiren sCr>5.7 mg/dl yada sCr hızlı olarak artan
- Hipoksemi gelişen diffüz alveolar hemoraji
- ANCA ve Anti-GBM pozitifliği birlikte olan hastalarda plazmaferez yapılması düşünülmelidir!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

# İdame Tedavi

**We recommend maintenance therapy with either rituximab or azathioprine and low dose glucocorticoids after induction of remission (1C)**

- Siklofosfamid indüksiyonunu takiben, nüksü önlemek için ya azatiopirin(1-2 mg/kg/gün-1B) ve düşük doz GK ya da GK'sız rituksimab kullanılmalıdır
- Rituksimab indüksiyonunu takiben, çoğu hastaya idame immünosupresif tedavi verilmelidir
- Azatiopirin artı düşük doz glukokortikoidlerin optimal süresi bilinmemekle birlikte remisyon indüksiyonundan sonra 18 ay ile 4 yıl arasında olmalıdır
- Rituksimab idamesinin optimal süresi bilinmemektedir (bugüne kadar 18 aylık bir süre değerlendirilmiştir). Rituksimab idamesi ile oral GK veya oral immünsüpresifin rutin kullanımının rolü yoktur

**Son i.v siklofosfamid  
dozundan 2-4 hafta sonra**

**Son RTX indüksiyon dozundan 4-6 ay  
arasında**

# İdame Tedavi

- GFR >60 ml/dk ise Metotreksat ile indüksiyondan sonra veya azatiopirin ve MMF(2x1 gr/gün- 2C) intoleransı olan hastalarda idame tedavisi için metotreksat(0.3 mg/kg/hafta- max 25 mg/hafta-1C) düşünülebilir
- TMP-SMX: Üst solunum yolu hastalığı olanlarda ek olarak verilmesi(2B)
- İdame tedavi kesildiğinde nüks riski göz önünde bulundurulmalıdır ve semptomlar tekrarlırsa derhal müdahale edilmesi gerektiği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir

Rituximab preferred	Azathioprine preferred
<ul style="list-style-type: none"><li>• Relapsing disease</li><li>• PR3-ANCA disease</li><li>• Frail older adults</li><li>• Glucocorticoid-sparing especially important</li><li>• Azathioprine allergy</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Low baseline IgG &lt;300 mg/dl</li><li>• Hepatitis B exposure (HBsAg positive)</li><li>• Limited availability of rituximab</li></ul>

# İdame Tedavide İS Tedavi Süre ve Dozu

Rituximab	Azathioprine	MMF
<p>Scheduled dosing protocol:</p> <p>1. 500 mg × 2 at complete remission, and 500 mg at months 6, 12 and 18 thereafter (MAINRITSAN scheme)</p> <p>OR</p> <p>2. 1000 mg infusion after induction of remission, and at months 4, 8, 12, and 16 after the first infusion (RITAZAREM* scheme)</p>	<p>1.5–2 mg/kg/d at complete remission until one yr after diagnosis then decrease by 25 mg every 3 mo</p>	<p>2000 mg/d (divided doses) at complete remission for 2 yrs</p>
	<p>Extend azathioprine at complete remission until 4 yrs after diagnosis; start at 1.5–2 mg/kg/d for 18–24 mo, then decrease to a dose of 1 mg/kg/d until 4 yrs after diagnosis, then taper by 25 mg every 3 mo. Glucocorticoids should also be continued at 5–7.5 mg/d for 2 yrs and then slowly reduced by 1 mg every 2 mo</p>	

# izlem

- **Tedavi Komplikasyonları**

- İnfertilite
- Enfeksiyon
- Malignansi

- **Uzun süreli Etki sınırlı**

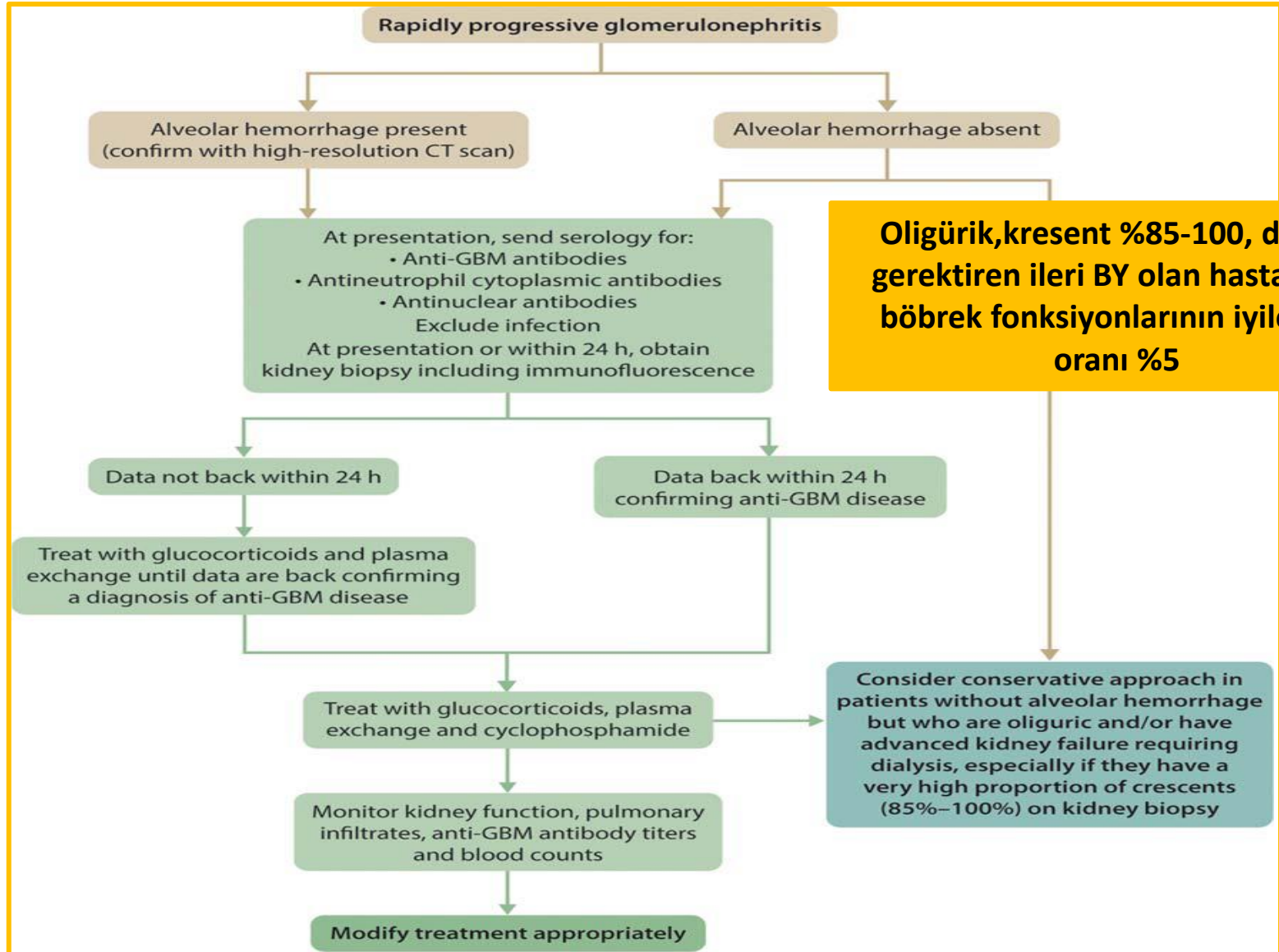
- %80 survival 5-8 yıl
- %20-40 SDBY 3-5 yıl
- %50 relaps 5 yıl

# Anti-GBM Hastalığı Tanı ve Tedavi

Diagnosis of anti-glomerular basement membrane (GBM) disease should be made without delay in all patients with suspected RPGN.

We recommend initiating immunosuppression with cyclophosphamide and glucocorticoids plus plasmapheresis in all patients with anti-GBM GN except those who are treated with dialysis at presentation, have 100% crescents or >50% global glomerulosclerosis in an adequate biopsy sample, and do not have pulmonary hemorrhage(1C).

# Anti-GBM Hastalığı Tanı ve Tedavi



# Anti-GBM Hastalığı Tedavi

Intervention	Dosing	Duration of treatment
Plasma exchange	<ul style="list-style-type: none"><li>• 40–50 ml/kg ideal body weight exchange daily against 5% albumin</li><li>• Add fresh frozen plasma at the end of plasma exchange in patients with alveolar hemorrhage and/or after kidney biopsy</li></ul>	Until circulating anti-GBM antibodies can no longer be detected; usually 14 days
Cyclophosphamide	<ul style="list-style-type: none"><li>• 2–3 mg/kg orally (reduce to 2 mg/kg in patients &gt;55 years); experience with pulse intravenous cyclophosphamide is limited and efficacy is uncertain</li><li>• Cyclophosphamide dosing should be reduced (or treatment interrupted) in cases of leukopenia</li><li>• In patients not tolerating (or not responding to) cyclophosphamide, rituximab or mycophenolate mofetil may be tried but experience is limited and efficacy uncertain</li></ul>	3 months
Glucocorticoids	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pulse methylprednisolone may be given initially up to 1000 mg/d on 3 consecutive days</li><li>• Prednisone 1 mg/kg orally</li><li>• Reduce to 20 mg/d by 6 weeks</li></ul>	6 months



# Plazmaferez ???

- Pulmoner hemorajisi olan tüm hastalar,
- Böbrek tutulumu olan ancak diyaliz tedavisi gerektirmeyen tüm hastalar,
- Hemoptizisi olmayan ve diyaliz gerektiren hastalardan ise;
  - Akut başlangıçlı hastalığı olanlar,
  - Genç hastalar,
  - Beraberinde ANCA pozitifliği ve sistemik vaskülitin klinik bulguları olan hastalar PF yapılabilir
  - ❖ Yeterli biyopsi örneğinde %100 kresent veya >%50 global glomerüloskerozu olan hastalarda PF önerilmez(1C)

# Anti-GBM Hastalığı Tedavi

- Siklofosfamid 3 ay, glukokortikoidler yaklaşık 6 ay süreyle uygulanmalıdır
- Plazma değişimi, anti-GBM titreleri artık saptanamayana kadar yapılmalıdır
- Anti-GBM hastalığı idame tedavisi gerekli değildir
- Ancak Anti-GBM ve ANCA pozitif olan GN'li hastalar, AAV'li hastalarda olduğu gibi idame tedavisi ile tedavi edilmelidir
- Refrakter anti-GBM hastalığı nadirdir (<%10) ve rituksimab denenebilir

**Erken dönem mortalitede %47'den %8.5'e düşüş  
5 yıllık hasta sağ kalım günümüzde >%90**

# Takip

- Anti-GBM antikor düzeyi ilk altı hafta boyunca iki ardışık durumda saptanmayana kadar haftalık, daha sonra dört hafta boyunca iki haftada bir takip edilmelidir, eğer kalıcı negatiflik saptanmazsa altı ay boyunca ayda bir izlenmelidir
- Antikor pozitifliği devam ediyorsa tedavi süresi uzatılabilir
- Antikor negatifleşen hastalar en az 6 ay boyunca nüks ihtimaline karşı takip edilmelidir

# Tedavi

- Görünüşte nadir görülen bir hastalık olan idiyoPATİK immÜN kompleks KGN için açıkça faydalı bir veri yoktur
- Bu hastalar, tedavi öncesi ve sırasında olası bir enfeksiyonun nedeni olarak dikkatlice değerlendirilmelidir
- **AAV veya SLE bağlı gelişen kresentrik glomerülonefrite benzer bir rejim önerilmektedir!!!**

# Tedavi

- Streptokokal glomerülonefrit (GN) sonrası hastalar tipik olarak kendiliğinden düzelir, ancak iyileşme özellikle yetişkinlerde tam olmayabilir
- Agresif immünsüpresif tedavinin bu durumda yararlı olduğunu öne süren randomize kontrollü çalışma yoktur, ancak bazı uzmanlar şiddetli kresentrik RPGN'li hastalarda glukokortikoidleri önermektedir

[Am J Respir Crit Care Med. 1995 Mar;151\(3 Pt 1\):795-9](#)

**Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis.**

[Ognibene FP](#), [Shelhamer JH](#), [Hoffman GS](#), [Kerr GS](#), [Reda D](#), [Fauci AS](#), [Leavitt RY](#).

Department of Critical Care Medicine, Warren G. Magnuson Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892-1662.

Comment in:

[Am J Respir Crit Care Med. 1995 Oct;152\(4 Pt 1\):1424](#)

[Am J Respir Crit Care Med. 1995 Dec;152\(6 Pt 1\):2202](#)

**Siklofosamid alan tüm hastalar Pneumocystis jirovecii enfeksiyonu için profilaksi kullanmalıdır**

# Transplantasyon

- Anti-GBM hastalığına bağlı SDBY olan hastalarda böbrek nakli, anti-GBM antikorları (immünsüpresif tedavi almadan)  $\geq 6$  ay saptanmayana kadar ertelenmelidir
- Anti-GBM antikoru pozitif olan hastalarda transplantasyondan sonra anti-GBM hastalığının nüksü %50 kadar yüksek olabilirken antikoru olmayan hastalarda çok nadirdir ( $< \%3$ )
- Alport sendromlu hastalarda nakil sonrası anti-GBM antikor sıklığı %5-10 iken aşıkâr hastalık sıklığı daha azdır

# Transplantasyon

- AAV'lerde böbrek dışı tutulumu olup tam remisyona giren hastalarda transplantasyonun 12 ay ertelenmesi tavsiye edilmektedir (1C)
- Tam remisyonda olup ANCA pozitifliği devam eden hastalarda transplantasyonun ertelenmesi tavsiye edilmemektedir(1C)