

Çocukluk Çağı Glomerülonefritleri

Ayşe PALANDÜZ

Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul

Glomerülonefritler glomerüler inflamasyona bağlı olarak gelişen, glomerül hasarı ile seyreden ve farklı klinik tablolara yol açan bozukluklardır. Son evre böbrek yetersizliğine yol açan nedenler arasında ön sıralarda yer alırlar. Glomerüler inflamasyonun klinik yansıması hematüri, proteinüri ve sıklıkla arteriyel hipertansiyon ve böbrek yetersizliği ile seyreden **nefritik sendrom**dur.¹

Glomerülonefritlerin sınıflandırılması oldukça karmaşıktır. Genellikle tek bir sınıflandırmaya sığdıramaz. Aynı morfolojik görünümle ilişkili değişik klinik tabloların görülebilmesi kafa karıştırıcı olabilir. Eğer bütün glomerüller tutulmuşsa **yaygın** glomerülonefritten, yalnız bazıları tutulmuşsa **fokal** glomerülonefritten söz edilir. Hücresel artış varsa **proliferatif** glomerülonefrit, nötrofil artışı varsa **eksudatif** glomerülonefrit olarak adlandırılır. Hücresel çoğalmanın olmadığı glomerülonefritlerin en sık görülen tipi **membranöz glomerülonefrit**tir; glomerül bazal membranının epitelyal yüzündeki birikimlere bağlı olarak bazal membranın yaygın kalınlaşması şeklinde tanımlanır. Proliferatif glomerülonefritlerin başlıca 3 tipi vardır: **Mezangial proliferatif glomerülonefrit** glomerül bazal membranında değişiklik olmaksızın endokapiller hücre artışı ile seyreder. Buna endotel hücreleri, polimorfonükleer lökositler, monosit ve makrofajlar da eşlik edebilir. Akut poststreptokoksik glomerülonefrit bu gruba örnektir. **Membranoproliferatif glomerülonefritte** endokapiller hücre artışına ek olarak glomerül bazal membranında yaygın kalınlaşma vardır. **Endokapiller** ve **ekstrakapiller glomerülonefritte** ise endokapiller hücre çoğalmasına ekstra kapiller hücre çoğalması veya kresent oluşumu eşlik eder.^{1,2}

Patogenez

Glomerülonefritlerin patogenezini oldukça karmaşıktır. Bunun birkaç nedeni vardır:²

- Öncelikle birbirinden çok farklı endojen (otoimmünite) ve eksojen (enfeksiyonlar ve ilaçlar) nedenlerle glomerüler hasar oluşabilir.
- Hastalığın seyrinde genetik temellere dayanan bireysel farklılıklar belirgindir.
- Hümmoral ve hücresele bağışıklık yanıtındaki farklılıklar klinik seyirdeki değişikliklerle ilişkilidir.

- Glomerüler inflamasyonun medyatörleri (antikorlar, kompleman, kemokinler, sitokinler, lökositler, vb) arasında karmaşık bir etkileşim vardır.
- Glomerülonefritlerde hipertansiyon ve proteinüri gibi etkenler de böbrek hasarının artmasına yol açar.

Birincil glomerül hastalığına bağlı veya sistemik bir hastalık sürecinin parçası olarak ortaya çıkan glomerül hasarının patogeneğinde hümmoral ve hücresele bağışıklık mekanizmaları önemli rol oynar. Olayın tetiklenmesini takiben inflamatuvar medyatörler şelale şeklinde devreye girerek glomerül hasarının artmasına yol açar. Bunların sonucunda glomerülden protein geçirgenliği ve glomerüler filtrasyon hızında azalma, glomerülden hücre artışı, tromboz, nekroz ve kresent oluşumu gibi yapısal değişiklikler ortaya çıkar.¹ Glomerül hasarına yol açan inflamasyonun öğeleri aşağıda özetlenmiştir.

Antikorlar: Glomerülonefritlerin bir kısmı glomerülden antikor birikiminin tetiklediği inflamasyon ile başlar.^{1,2}

- Antikorlar glomerülden yapısal veya edinilmiş antijenlere bağlanarak inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir. Goodpasture hastalığında bazal membran üzerindeki tip IV kollajene özgü IgG antikorları birikir. Böylece kompleman ve pıhtılaşmanın uyarıldığı tip II bağışıklık yanıtı gelişir. T hücrelerinin devreye girmesiyle böbrek hasarı oluşur.
- Dolaşan immün kompleksler glomerülden mezangial hücrelerin Fc reseptörlerine bağlanarak tip III bağışıklık yanıtını uyarabilirler. Subakut bakteriyel endokardit, lupus nefriti ve hepatit C ile ilişkili kriyoglobulinemi buna örnektir.
- Ig A nefropatisi glomerül mezangiumunda IgA birikimi olarak tanımlanır. IgA'nın yapısındaki bozukluğa veya Fc-reseptörünün anormal işlevine bağlıdır. Alternatif kompleman yolunun da etkisi olduğu düşünülmektedir.³⁻⁷
- Wegener granülomatozu, mikroskopik polianjitis ve idiopatik nekrotizan glomerülonefritte *antinötrofil sitoplazmik antikorlar* (ANCA) rol oynar. ANCA adezyon moleküllerinin endotel hücrelerinde ekspresyonunu artırır, böylece monosit ve nötrofillerle etkileşim de kolaylaşır.

Kompleman: Bakteri ile temas, hasarlı hücre varlığı veya biriken IgA'lar kompleman sistemini klasik veya altema-

tif yoldan aktive eder. Böylece ortaya çıkan C3b ve C5a bazofiller ve mast hücrelerinden vazoaktif aminlerin ve kemotaktik faktörlerin salınmasını uyarır. C5b hasarlı bölgeye nötrofil, eozinofil ve bazofillerin toplanmasını sağlar. Sitolitik protein kompleksi (C5b-9) ve membran atak kompleksi (MAC) glomerül hücrelerinin hasarından doğrudan sorumludur. MAC ayrıca endotel hücrelerinden interlökin 8 (IL-8) ve makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1) ile mezangial hücrelerden IL-1 ve prostaglandin salınımına yol açar; endotelial apoptozu uyarır. Lupus nefritinde kompleman ürünlerinin glomerülde birikimi immünohistokimyasal ve immünofloresan yöntemlerle gösterilebilir.^{1,2}

Pıhtılaşma: Kresentik (hilalsi) glomerülonefritte doku faktörünün tetiklediği pıhtılaşma glomerülde fibrin birikimi ve kresent oluşumu ile sonuçlanır.

Lökositler: Glomerülonefritlerin ortak özelliği glomerüllerde lökosit toplanmasıdır.

- T hücrelerinin pek çok glomerülonefritte bağışıklık yanıtını başlattığı, yönlendirdiği ve artırdığı gösterilmiştir. T helper hücre alt gruplarının (Th1 ve Th2) enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklarda farklı mekanizmaları harekete geçirdiği bilinmektedir. Glomerülonefritlerde de Th1 ve Th2'nin farklı şekil ve ağırlıkta glomerüller hasara yol açtığı bildirilmiştir. Th1 baskın bağışıklık yanıtı ağır böbrek hasarı ile giden proliferatif ve kresentik glomerülonefritle ilişkili iken Th2 baskın bağışıklık yanıtı ise membranöz glomerülonefritle ilişkilidir.^{2,8}
- *Monosit ve makrofajların* inflamasyonda önemli rolü vardır. İnflamasyon sırasında oluşan kemokinler dolaşımdaki monosit ve makrofajların böbrekte toplanmasını sağlar. İnflamasyon sahasına geldiklerinde de onlardan açığa çıkan TNF α gibi proinflamatuvar sitokinler renal hasara; MCP1, makrofaj inflamatuvar protein-1 α ve rantes gibi kemokinler lökositlerin toplanmasına; makrofaj koloni uyarıcı faktör (MCSF) hücre çoğalmasına; reaktif oksijen türevleri ve proteazlar hücre ölümü ve glomerül bazal membran hasarına neden olurlar. Makrofajlardan açığa çıkan doku faktörü fibrin birikimi ve kresent oluşumuna; transforming growth factor beta (TGF β) ve IL-1 fibrosise yol açar.
- Nötrofiller C5a ve IL-8 gibi kemokinlerin uyarısıyla glomerüllere gelirler. Bu nötrofillerin üzerindeki adhezyon molekülleri (selektinler, integrinler, ICAM-1 ve VCAM) ile endotel hücreleri etkileşime girerler. Nötrofillerden açığa çıkan H₂O₂ gibi reaktif oksijen türevleri ve proteolitik enzimler glomerül hasarına katkıda bulunur.

İntrensek böbrek hücreleri: Antikor birikimi *glomerül endotel hücrelerinde* hasarı başlatır. Bu hasarı hücre çoğalması, kompleman aktivasyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, vazoaktif moleküllerin salınması, nekroz, apoptoz ve tromboz izler. Bazı farklılıklar olmakla beraber mezangiokapiller glomerülonefrit, kresentik glomerülonefrit ve hemolitik üremik sendromda seyir bu şekildedir.

IgA nefropatisi, lupus nefriti, diyabetik nefropati gibi glomerülonefritlerde ise *mezangial hücreler* anjiyotensin, sitokinler, büyüme faktörleri, kompleman (C5b), anti-korlar ve immün komplekslerin etkisiyle çoğalır ve aktive olurlar. Aktive olan mezangial hücreler de oluşturdukları kemokinler, sitokinler, prostaglandinler, büyüme faktörleri, reaktif oksijen türevleri ve ekstrasellüler matriks bileşenleri gibi mediatörler aracılığıyla inflamasyonun artmasına ve glomerüloskleroza yol açarlar.

Tubulointerstisyel hücreler büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınması yoluyla glomerül hasarının artmasına ve kronikleşmeye katkıda bulunurlar. Ayrıca tubuler hücrelerin myofibroblastlara dönüşümü fibrosis ve skar oluşumunu açısından çok önemlidir.^{2,9}

Peptidler: Glomerül hücreleri ve inflamatuvar hücreler pek çok büyüme faktörü ve sitokin üretirler. Bunlar özel yüzey reseptörlerine bağlanarak renal hasarı tetikler veya önlerler. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), TGF β ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) hücre proliferasyonu, hücre dışı matriks birikimi ve skleroz yoluyla glomerül hasarında rol oynarlar. TGF β glomerül hücrelerinin çoğalmasını engeller, apoptozu kolaylaştırır. IL-1 mezangial hücre çoğalmasını uyararak, IL-8 granülositleri çekerek inflamasyonu kolaylaştırıcı; IL-4, IL-10 ve IL-11 ise inflamasyon karşıtı etki gösterirler.¹⁰

Apoptoz: Böbreklerin normal işlevinde neutrol apoptoz doku homeostazı için gereklidir. Ancak böbreğin inflamatuvar süreçlerinde hem glomerül hasarına yol açarak, hem de bu hasarının onarılmasında iki tarafı keskin bıçak gibi rol oynar. Nötrofil apoptozu proteaz gibi doku hasarını arttıran toksik içerikli nötrofil granüllerinin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlar. Mezangial hücre apoptozu mezangial hücrelerin çok arttığı bölgelerde glomerül yapısının korunması için gereklidir. İyileşme dönemindeki fibroblastların azalması ise fibrozisi sınırlandırmaya yardımcı olur. Bunlara karşılık apoptozun bazı zararlı etkileri de vardır. Glomerüller epitel hücrelerinin apoptozu (podosit kaybı) glomerüloskleroz gelişmesinde rol oynar. İlerleyici mezangial hücre apoptozu hiposellüler glomerülosklerozla sonuçlanır. İlerleyici tubuler hücre apoptozu tubuler atrofiye yol açar. Mikrovasküler endotel hücre apoptozu ise iskemi ve hipoksemiye neden olabilir.¹¹

Klinik Bulgular¹²

Glomerülonefritler klinik olarak 4 ana grupta toplanabilirler:

1. Akut nefritik sendrom
2. Kronik glomerülonefrit: Asemptomatik hematüri veya proteinüri, kronik böbrek yetersizliği
3. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit: Böbrek işlevlerinde hızlı bozulma, böbrek biyopsisinde kresentlerin varlığı
4. Nefrotik sendrom

Akut nefritik sendrom ani başlayan hematüri ile tanımlanır. Ateş, baş ağrısı, karın ağrısı eşlik eder. Proteinüri, azalmış glomerüler filtrasyon hızı, su ve sodyum retan-

siyonu, buna bağlı ödem ve hipertansiyon eşlik edebilir. Glomerüldeki inflamasyon nedeniyle hücre artışı, endotel hücresinde şişme, nötrofil infiltrasyonu, filtrasyon basıncının lokal vasküler nedenlerle düşmesi, Bowman boşluğunun fibrin birikimi ve kresent oluşumu nedeniyle tıkanması filtrasyon yüzeyinin azalmasına yol açar; buna bağlı olarak da glomerüler filtrasyon hızı düşer.

Kronik glomerülo nefritlerde belirtiler silik olabilir. İdrar incelemesinde fark edilen asemptomatik hematüri veya proteinüri ilk bulgu olabilir. Kronik böbrek yetersizliği ile seyreden bir hastada bulantı, halsizlik, anemi, büyüme geriliği gibi sinsi belirti ve bulgular saptanabilir.

Hızlı ilerleyen glomerülo nefrit: Böbrek işlevleri hızla bozularak üremi ve son dönem böbrek yetersizliği gelişir. Böbrek biyopsisiyle glomerüllerde kesent oluşumu saptanır. İdiopatik olarak görülebildiği gibi başka hastalıklara da eşlik edebilir: Goodpasture Sendromu, Wegener granulomatozu, gibi. Glomerül kapillerlerinden dışarı çıkan makrofajlar glomerül bazal membranındaki hasarlı bölgelerden geçip çoğalır ve epitelioid değişim gösterirler. Fibrin ve kresent oluşur. Giderek büyüyen kresentler işlev gören glomerülo nefritler üzerine de baskı yapar. Fibroblastlar skleroz gelişmesine neden olur.

Hızlı ilerleyen glomerülo nefrit nefrolojik acil durumdur. Biyopsi sonuçları çıkmadan tedaviye başlanır. Yüksek doz steroidler ± siklosporin gibi sitotoksik ilaçlar kullanılır. Dializ ve böbrek transplantasyonu gerekebilir.

Nefrotik Sendrom: Masif proteinüri (> 40 mg/m²/saat), hipoproteinemi (serum albümini < 2.5 g/dl), ödem ve hiperlipidemi önde gelen bulgulardır. Hematüri de eşlik edebilir. Birincil olabileceği gibi sistemik bir hastalığa, enfeksiyonlara, ilaçlara, allerjik reaksiyonlara ikincil olarak da gelişebilir.

Çocuklarda birincil nefrotik sendromların en sık görülen şekli **Minimal Değişiklik Hastalığı**'dır. Böbrek biyopsi örnekleri ışık mikroskopisinde tamamen normaldir veya mezengial hücre ve matrikste odaksal artışlar görülebilir. Elektron mikroskopisi ile tipik olarak epiteyal ayak çıkıntılarının silindiği görülür. Tedavide prednizon (60 mg/m²/gün) kullanılır. İlk 4-6 haftadan sonra doz azaltılır, yaklaşık 4-5. ayda kesilir. Tekrarlamalar görülse de ergenlikte remisyonla girmesi beklenir.

Akut poststreptokoksik glomerülo nefrit¹²⁻¹⁴

A grubu beta-hemolitik streptokokların nefritojenik suşlarıyla oluşan boğaz veya cilt enfeksiyonlarının sonrasında ortaya çıkar. 5-12 yaş arası çocuklarda en siktir. Klinik tablo çok değişken olabilir. Ani başlayan hematüri, ödem ve hipertansiyon tipik bulgulardır. Akut böbrek yetersizliği, konjestif kalp yetersizliği ve ensefalopati gelişebilir. Bazı olgularda mikroskopik hematüri gözden kaçır. Solunum sıkıntısı ve pulmoner ödem ön planda olduğu için yanlışlıkla pnömoni ve kalp yetersizliği tanısı konulabilir. Hipertansiyon sıvı birikimine bağlıdır. Baş ağrısı ile kendini gösterir. Bilinç bulanıklığı ve nöbet görülebilir. Serum ASO ve Anti-DNase B titreleri yüksektir. Serum C3 düzeyi düşer; 10 gün ila 8 hafta arasında nor-

male döner. 8-12 hafta sonra yapılan kontrolde normal C3 düzeyi saptanmazsa ayırıcı tanı açısından böbrek biyopsisi gerekebilir. C3 düzeyinin ne kadar düşük olduğu ile hastalığın ağırlığı arasında bir ilişki yoktur. Boğaz veya cilt lezyonu kültürleri nefrit bulguları ortaya çıktığında pozitif sonuç verebilir. Tedavide sıvı ve tuz alımının kısıtlanması, diüretik ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılır. Kaptoprilin kan basıncını düşürdüğü ve glomerüler filtrasyon hızını düzelttiği görülse de anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri muhtemel böbrek yetersizliği ve hiperkalemi nedeniyle tercih edilmez. Olguların % 98'i tamamen düzelir.

IgA nefropatisi³⁻⁷

Mezangial IgA birikimi ile karakterizedir. Erkeklerde daha siktir. Klinik olarak kronik hematüri ile seyreder. Ateşli üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında tekrarlayan hematüri şeklinde kendini gösterebilir. Olguların yarısında proteinüri de eşlik edebilir. Çocukluk çağı boyunca böbrek işlevlerinde bozulma sık görülmesine de uzun süreli takiplerde erişkin yaşa gelen hastaların % 20-50'sinde kronik böbrek yetersizliği saptanır. IgA nefropatisinin dolaşımdaki IgA immün komplekslerinin glomerülde birikimine bağlı olduğu kabul edilmektedir. Ancak bu immün kompleksleri uyaran antijenlerin ne olduğu bilinmemektedir. IgA'daki yapısal bir bozukluk hastalığa neden olabilir. Alternatif kompleman yolunun rolünü vurgulayan çalışmalar da vardır. Bazı hastalarda genetik yatkınlık söz konusu olabilir. Tedavide değişik ilaçlar denenmekle beraber bunların etkinliğini kanıtlayan sonuçlar yoktur. Proteinürinin 1 g/gün düzeyini aştığı durumlarda kortikosteroidlerin etkili olabileceği kabul edilmektedir. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri hem antihipertansif, hem de antiproteinürik etkileri nedeniyle tercih edilir.

Henoch-Schönlein purpurası nefriti^{4,12}

Henoch-Schönlein Purpurası çocukluk çağının sık görülen sistemik vaskülitidir. 3-10 yaş arası erkek çocuklarda daha siktir. Hastalık purpurik deri döküntüleri, karın ağrısı, kanlı gaita ve eklem ağrıları ile karakterizedir. Böbrekle ilgili bulgular genellikle hafiftir. Asemptomatik hematüri ve proteinüri sık görülür. Nadiren akut nefritik sendroma yol açabilir.

Henoch-Schönlein Purpurası'nın IgA'daki bir bozukluk sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Solunum veya sindirim sistemindeki bir antijen IgA üretimine ve sonrasında da immün kompleks oluşumuna yol açabilir.

Çocukların çoğunda tam düzelmeye beklenir. Fakat nefritik sendrom veya akut böbrek yetersizliği ile seyredenlerde kronik böbrek yetersizliği de gelişebilir. Bu hastaların idrar bulguları tamamen normale döndükten sonra bile uzun süreli izlemeleri gereklidir. Kortikosteroidlerin böbrek tutulumunda seyri değiştirdiğine ait kanıt yoktur.

Lupus nefriti¹²

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) çocukluk çağında farklı klinik tablolarda böbrek tutulumu ile seyreder.

Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasında yer aldığı şekilde mezangial glomerülit, fokal ve segmental proliferatif glomerulonefrit, yaygın proliferatif glomerulonefrit, membranöz glomerulonefrit ve sklerozan glomerulonefrite neden olabilir. İdrar incelemesi ile hematüri, proteinüri ve silendirler saptanabilir.

Tedavide prednizolon ve siklofosfamidin yararlı olduğu gösterilmiştir.

Glomerulonefritlerin Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar

Glomerulonefritlerde tedavinin amacı akut inflamasyonla savaşmak ve ilerleyici renal fibrozu önlemektir. Bu amaçla antiinflamatuvar ve bağışıklık baskılayıcı ilaçlar kullanılır. Mikofenolat mofetil ve rapamisin yeni ufuklar açmaktadır.

Antiinflamatuvar sitokinler (anti-TNF- α , anti-PGDF- β , anti-TGF- β , sitokin reseptör antagonistleri), anti-adезyon molekülleri, B hücrelerini azaltan ilaçlar (anti-CD20 monoklonal antikor), talidomid, anti-siklooksijenaz 2, anjiotensin II antagonistleri, statinler ve antioksidanlar umut vaat etmektedir.¹⁵

Kaynaklar

1. Niaudet P. Nephritic Syndrome. In: Geary DF, Schaefer F; eds. Comprehensive Pediatric Nephrology. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008:195-203.

2. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. Lancet 2005; 365: 1797-1806.
3. Coppo R. Pediatric IgA nephropathy: clinical and therapeutic perspectives. Semin Nephrol 2008; 28(1): 18-26.
4. Sanders JT, Wyatt RJ. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. Curr Opin Pediatr 2008; 20(2): 163-170.
5. Barratt J, Smith AC, Molyneux K, Feehally J. Immunopathogenesis of IgAN. Semin Immunopathol 2007; 29(4): 427-443.
6. Mitsioni A. IgA nephropathy in children. Nephrol Dial Transplant 2001; 16(Suppl 6): 123-125.
7. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2005; 16(7): 2088-2097.
8. Tipping PG, Kitching AR. Glomerulonephritis, Th1 and Th2: what's new?. Clin Exp Immunol 2005; 142(2): 207-215.
9. Timoshanko JR, Tipping PG. Resident kidney cells and their involvement in glomerulonephritis. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2005; 4(3): 353-362.
10. Tipping PG, Holdsworth SR. Cytokines in glomerulonephritis. Semin Nephrol 2007; 27(3): 275-285.
11. Watson S, Cailhier JF, Hughes J, Savill J. Apoptosis and glomerulonephritis. Curr Dir Autoimmun 2006; 9: 188-204.
12. Brewer ED. Glomerulonephritis and nephrotic syndrome. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis CD, Jones MD Jr; eds. Oski's Pediatrics Principles and Practice 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006: 1854-1875.
13. Ahn SY, Ingulli E. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: an update. Curr Opin Pediatr 2008; 20(2): 157-162.
14. Naicker S, Fabian J, Naidoo S, Wade S, Paget G, Goetsch S. Infection and glomerulonephritis. Semin Immunopathol 2007; 29(4): 397-414.
15. Coppo R, Amore A. New perspectives in treatment of glomerulonephritis. Pediatr Nephrol 2004; 19(3): 256-265.