

İmmün Kompleks Aracılı Glomerülonefritler: Membranoproliferatif Glomerülonefrit, Yeni Sınıflandırma, C3 Glomerülopati

Immune Complex Mediated Glomerulonephritides: Membranoproliferative Glomerulonephritis, New Classification, C3 Glomerulopathy

İD Tuğba TAŞTEMEL ÖZTÜRK^a,
İD Fatih ÖZALTIN^a

^aHacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefrolojisi BD,
Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
Fatih ÖZALTIN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefrolojisi BD,
Ankara, TÜRKİYE
fozaltin@hacettepe.edu.tr

ÖZET Membranoproliferatif glomerülonefritin (MPGN) histopatolojisine ilişkin çelişkiler ve kompleman sisteminin patogenezdaki rolü konusundaki gelişmeler, MPGN'nin C3 glomerulopati (C3G) ve immün kompleks aracılı MPGN olarak yeniden sınıflandırılmasına neden olmuştur. C3G, alternatif kompleman yolağının regülasyonunun bozulmasına yol açan genetik veya edinsel nedenler sonucu ortaya çıkan nadir bir böbrek hastalığıdır. Klinik bulguları heterojendir, sıklıkla hematüri, proteinüri ve kompleman 3 (C3) düşüklüğü eşlik eder. Tanı, böbrek biyopsisinde immünfloresan incelemede C3 ile dominant boyanmanın gösterilmesi ile konulur. Elektron mikroskopi ile C3 glomerülonefrit ve yoğun birikim hastalığı alt tiplerine ayrılır. Prognozu kötüdür, son dönem böbrek hastalığına ilerleme sıklığı ve transplantasyon sonrası tekrarlama riski yüksektir. C3 glomerulopati için optimal bir tedavi henüz mevcut değildir. Bununla birlikte, C3 glomerülopatili bazı hastalar mikofenolat mofetil ve/veya eculizumab tedavisine yanıt vermektedir. Alternatif kompleman yolağının erken bileşenlerini hedefleyen bazı ajanlarla klinik araştırmalar devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Glomerülonefrit, membranoproliferatif; C3 glomerülopati; yoğun birikim hastalığı; C3 glomerülonefrit; kompleman yolağı, alternatif

ABSTRACT The contradictions regarding the histopathology of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and advances in the role of the complement system in its pathogenesis have led to reclassification of MPGN as C3 glomerulopathy (C3G) and immune complex mediated MPGN. C3G is a rare kidney disease that occurs due to genetic or acquired causes leading to disruption of the alternative complement pathway regulation. Its clinical findings are heterogeneous, often accompanied by hematuria, proteinuria, and decreased blood complement 3 (C3) level. Diagnosis is made by demonstrating dominant staining with C3 in immunofluorescence microscopy of a kidney biopsy. With electron microscopy, C3G is divided into C3 glomerulonephritis and dense deposit disease subtypes. The prognosis is poor; risk for progression to end-stage renal disease and for posttransplant recurrence is high. Optimal treatment for C3 glomerulopathy is still not available. However, some patients with C3 glomerulopathy respond to mycophenolate mofetil and/or eculizumab. Clinical trials are ongoing with agents targeting early components of the alternative complement pathway.

Keywords: Glomerulonephritis, membranoproliferative; C3 glomerulopathy; dense deposit disease; C3 glomerulonephritis; complement pathway, alternative

Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) terimi genellikle, bir hastalığı tanımlamak yerine ortak patogenetik mekanizmayı paylaşan çeşitli hastalık süreçlerinde görülen genel bir glomerüler hasar modelini belirtmek için kullanılır.¹ Klinik olarak altta yatan neden belirlendiğinde sekonder, belirlenemediğinde primer/idiyopatik olarak adlandırılan MPGN, diaçil gliserol kinaz epsilon nefropatisinde olduğu gibi önemli immün birikimlerin eşlik etmediği genetik bozukluklarda da görülebilir.² Morfolojik olarak yaygın mezangiyal hücre proliferasyonu ve glomerüler kapiller duvarlarda kalınlaşma ile karakterizedir. Daha önce primer MPGN kompleman aktivasyonu ile ilişkili olmak üzere üç tip olarak sınıflandırılmıştı. Tip I MPGN (klasik MPGN), klasik kompleman yolunun aktivasyonu sonucu oluşan immün komplekslerin

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Taştemel Öztürk T, Özalın F. İmmün kompleks aracılı glomerülonefritler: Membranoproliferatif glomerülonefrit, yeni sınıflandırma, C3 glomerülonefrit. Topaloğlu R, editör. Çocukluk Çağı Glomerülonefritleri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.29-37.

subendotelial birikimi ile karakterizedir. Yoğun birikim hastalığı (YBH, 'dense deposit disease', DDD) olarak da adlandırılan Tip II MPGN'de, glomerüler bazal membranda intramembranöz elektron yoğun birikimler görülür. Tip III MPGN'de ise, hem subendotelial hem de subepitelial elektron yoğun birikimler mevcuttur.¹ Ancak MPGN tip II'nin özelliği olan intramembranöz yoğun birikimlere sahip çoğu hastanın ışık mikroskopik incelemesinde MPGN bulgularının gözlenmemesi, immünooglobulin birikimi olmaksızın izole C3 birikimi gösterilen MPGN tip I örneklerinin MPGN tanımı ile çelişmesi ve kompleman sisteminin patogenezdaki rolünün daha iyi aydınlatılması ile Fakhouri ve arkadaşları tarafından 2010 yılında C3 glomerülopati başlığı altında yeni bir sınıflama önerilmiştir.^{3,4} Esas amaç, tanı kategorilerinin, benzer patogenezi olan hasta gruplarını tanımlaması ve böylece rasyonel araştırma ve tedaviye olanak sağlamasıydı. Bu öneri 2013 yılında kabul edilerek C3 glomerülopati teriminin kullanımı ile ilgili görüş birliğine varılmıştır.⁵

GÜNCEL SINIFLAMA

MPGN günümüzde immünofloresan mikroskopik incelemedeki bulgularına göre C3 glomerülopati ve immün kompleks aracılı MPGN olarak sınıflandırılmaktadır.⁶

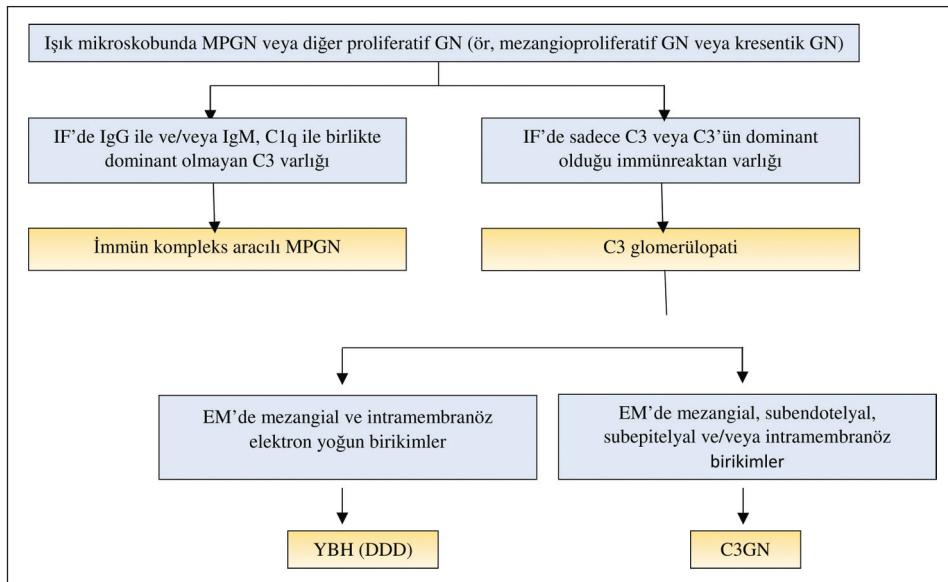
İMMÜN KOMPLEKS ARACILI MPGN

İmmünooglobulin ve kompleman varlığı ile karakterize MPGN, immün kompleks aracılı MPGN olarak adlandırıl-

mıştır.⁷ Vakaların büyük çoğunluğunda glomerüllerde antijen ve antikor komplekslerinin birikimi görülür. Böbrekte immün komplekslerin birikmesi, klasik kompleman yolunu aktive ederek tipik olarak glomerüllerde C1q, C4 ve C3 bileşenlerinin varlığına yol açar. İmmün kompleks aracılı MPGN, genellikle otoimmün hastalıklar ve kronik enfeksiyonlarla (viral, bakteriyel, parazitik) ilişkilidir. Membranoproliferatif zedelenme paterni, lupus nefritinin sık görülen bir belirtisidir. Kriyoglobulinemi, monoklonal IgG birikimi ile ilişkili proliferatif glomerulonefrit ve fibriller/immünotaktoid glomerulonefrit ise nadir görülen nedenlerdir.⁸

C3 GLOMERÜLOPATİ

C3 glomerülopati, klasik kompleman yolağının erken bileşenleri olan C1q ve C4'ün ve yanı sıra immünooglobulinlerin birikimi olmaksızın veya az miktarda immünooglobulin birikiminin eşlik ettiği, C3 veya yıkım ürünlerinin glomerüllerde birikimi (sadece C3 birikimi veya C3'ün diğer immünreaktanlardan en az 2 kat dominant boyanma paterni) ile karakterize glomerülofritleri kapsayan histopatolojik bir tanıdır.^{8,9} Elektron mikroskopik incelemede immünofloresan incelemede saptanan C3 birikimlerine karşılık gelen elektron yoğun birikimler görülür. İmmünooglobulin veya komplemanın klasik ve lektin yollarının bileşenleri yokken C3'ün varlığı, alternatif kompleman yolunun aktivasyonuna işaret eder. C3 glomerülopatiler, alternatif yolak aktivasyonunun endotel üzerinde oluşarak endotel hasarının ortaya çıktığı, ancak



ŞEKİL 1: MPGN'nin güncel sınıflandırması. C3GN, C3 glomerülofrit; EM, elektron mikroskopisi; GN, glomerülofrit; IF, immünofloresan; MPGN, membranoproliferatif glomerülofrit; YBH, yoğun birikim hastalığı (DDD, 'dense deposit disease').

elektron mikroskopide birikim görülmeyen ve immünofloresan incelemede C3'ün saptanmadığı atipik hemolitik üremik sendromdan farklıdır.⁸

C3 glomerülopatinin iki alt tipi olan YBH ve C3 glomerülo nefrit'i (C3GN) ayırtmak için elektron mikroskopu gereklidir. YBH, glomerüller bazal membranda, tübüler bazal membranda ve mezangiumda elektron yoğun, ozmiyofilik depolanmalar ile karakterize iken, C3GN'de birikimler mezangiumda, subendotelial, intramembranöz ve/veya subepitelial bölgede bulunur ve birikimlerin elektron yoğunluğu daha azdır. Subepitelial hörgüçler (hump) her iki alt tipte de görülebilir.¹⁰

Işık mikroskopik bulguları çok çeşitlidir; glomerüller hücre artışı yokluğundan, mezangiyal proliferatif, endokapiller proliferatif, eksudatif, membranoproliferatif, kresentik ve sklerozan paternlere kadar çeşitlilik gösterir.¹⁰

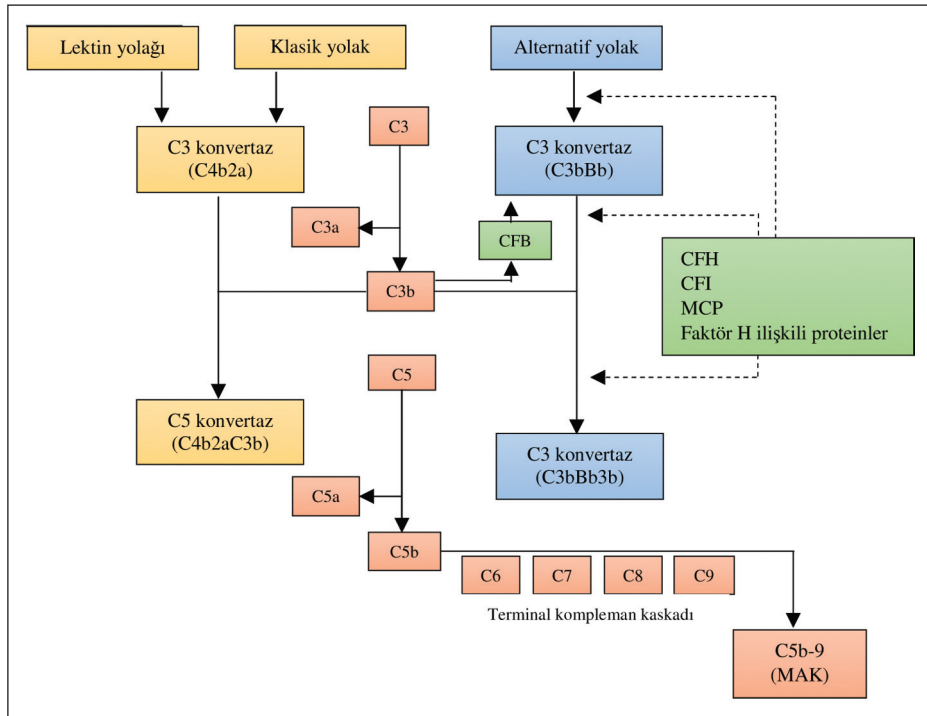
Bazı C3 glomerülopati olgularına immüno globulin birikiminin eşlik etmesinin birkaç açıklaması olabilir. Birincisi genetik veya kazanılmış kompleman bozukluğu olan bazı olgularda immün kompleks birikimi hastalığın tetikleyicisi olabilir veya hastalığı şiddetlendirebilir. İkincisi immüno globulinler skleroz alanlarında tuzaklanabilir veya podositlerin içindeki lipid damlacıklarında (droplet) birikebilir.^{1,5}

POSTENFEKSİYÖZ GLOMERÜLO NEFRİT

Postenfeksiyöz glomerulonefrit vakalarında, özellikle akut dönemden sonraki dönemde, immüno globulin birikimi olmaksızın C3 birikimi görülmesi nadir değildir. Bu durumun C3 glomerülopatiden ayrımı, ışık mikroskopu ve elektron mikroskopide atipik özelliklerin olmaması ve iyileşmenin tipik olarak görüldüğü klinik seyir ile olacaktır. Bununla birlikte, C3 glomerülopatinin, bir enfeksiyonu takiben (sıklıkla bir streptokokkal enfeksiyon) ortaya çıkabileceği ve yukarıda belirttiği gibi, subepitelial hörgüçlerin C3 glomerülopatinin de bir özelliği olduğu akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, bir postenfeksiyöz glomerulonefrit vakasında herhangi bir atipik klinik veya histolojik özelliğin varlığı, C3 glomerülopati şüphesini uyandırmalıdır.⁵

PATOGENEZ

C3 glomerülopatinin patogenezinin anlaşılması için öncelikle kompleman yolağının bilinmesi gerekir (Şekil 2). Kompleman sistemi klasik, lektin veya alternatif yollarla aktive edilebilir. Klasik yolağın aktivasyonu antijen-antikor kompleksleri aracılığıyla gerçekleşirken, lektin yolağı mikrobiyal polisakaritler tarafından tetiklenir. Alternatif kompleman yolağı ise, C3'ün spontan hidrolizi nedeniyle



ŞEKİL 2: Kompleman sistemi ve düzenleyici proteinler. CFB, kompleman faktör B; CFH, kompleman faktör H; CFI, kompleman faktör I; MAK, membran atak kompleksi; MCP, membran kofaktör protein.

yapısal olarak düşük bir seviyede aktiftir. Bu yolaklar aktive olduğunda iki farklı C3 konvertaz ortaya çıkar (klasik ve lektin yolaklarında C4b2a, alternatif yolakta C3bBb). Bu C3 konvertazlar, C3'ü, C3a ve C3b'ye parçalar. C3b, faktör D tarafından parçalanan faktör B ile birleşerek C3bBb'yi oluşturur. Bu geri besleme mekanizması ilk oluşan yanıtın giderek artmasına neden olur. Daha fazla C3bBb oluştuğunda, terminal yolağı aktive eden C5 konvertazlar (esas olarak alternatif kompleman yolağının C5 konvertazı olan C3bBbC3b, daha az miktarda klasik ve lektin yolaklarının C5 konvertazı olan C4b2aC3b) ortaya çıkar. C5 konvertazlar, C5'i C5a (güçlü bir anafilatoksin) ve C5b-9 oluşumunu başlatan C5b'ye böler, sonuçta terminal kompleman yolağının aktive olmasıyla hücre lizisi gerçekleşir.¹⁰

Böbrek biyopsi örneklerinde, glomerüllerin immünofloresan boyamasında hem immünooglobulin hem de kompleman varlığı, immün kompleks aracılı bir hasara işaret eder. Antijen ve antikorların oluşturduğu bu immün kompleksler, klasik kompleman yolağının aktive olduğunu gösterir. Proliferatif bir glomerülofritin immünofloresan incelemesinde immünooglobulinin eşlik etmediği kompleman (genellikle C3) birikimi gösterildiğinde, bu durum dokularda antikordan bağımsız kompleman birikiminin tetiklendiğini gösterir ve alternatif kompleman yolağındaki bozukluklara işaret eder.⁶ Alternatif kompleman yolağının bazal aktivitesi çeşitli kompleman proteinleri tarafından düzenlenir. En fazla bulunan düzenleyici protein, komplemanı hem sıvı fazda hem de hücre yüzeyinde kontrol eden faktör H'dir. Faktör H, C3bBb'nin bozunmasını hızlandırarak, faktör I aracılığıyla C3b'nin iC3b'ye inaktivasyonunu sağlayarak ve C3bBb'nin C3bBb'ye dönüşümünü inhibe ederek C3 konvertaz oluşumunu engeller.¹⁰ C3 konvertazın aktivasyonu veya kontrolündeki konjenital veya kazanılmış bir bozukluk, düşük dereceli fizyolojik bir aktiviteden, kontrolsüz aşırı aktiviteye dönüşüme yol açabilir. Bu dönüşümün, C3 glomerülopatilerin altında yatan patofizyoloji olduğu düşünülmektedir.⁶

Spesifik olarak, alternatif yolağın aktive edici proteinlerindeki ve/veya düzenleyici proteinlerindeki mutasyonlar, alternatif kompleman yolağının aşırı aktivitesine yol açabilir. Kapsamlı genetik testler, C3 glomerülopati hastalarının yaklaşık %25'inin kompleman ile ilgili genlerde varyantlar taşıdığını göstermiştir. Bu varyantlar genellikle, iki konvertaz geni olan *C3* ve *CFB*'de, kompleman düzenleyici genler olan *CFH*, *CFI* veya kompleman faktör H ile ilişkili protein 5'i kodlayan *CFHR5*'te bulunur.¹¹⁻¹⁵

Alternatif yolağın aktive edici ya da düzenleyici bileşenlerini hedefleyen kazanılmış otoantikolar da, C3 ve/veya C5 konvertazların aktivitelerinde düzensizliğe yol açabilir. Bu otoantikolar arasında ilk tanımlanan ve en iyi

bilinen, alternatif yolağın C3 konvertazını doğrudan stabilize eden ve faktör H'nin inhibe edici etkisini önleyen C3 nefritik faktördür. Ortaya çıkan yoğun C3 tüketimi, YBH'li hastalarda ve daha az derecede C3GN'li hastalarda yaygın bir bulgu olan çok düşük serum C3 seviyelerine, C3 konvertaz ve C5 konvertaz oluşumunda artışa yol açar.⁶ C3 nefritik faktör, YBH hastalarında %80, G3GN hastalarında %50'ye varan sıklıkta bildirilmiştir.^{10,11,16} C5 nefritik faktör de yaygın görülen, C5 konvertazı (C3bBbC3b) hedef alan otoantikordur.¹⁷ Daha az sıklıkla görülen otoantikolar ise C4 nefritik faktör (C4b2a otoantikoru), faktör H ve faktör B otoantikolarıdır. Bazı hastalarda birden fazla otoantikor saptanabilir.¹⁸⁻²⁰ Bu otoantikoların belirlenmesi ve seviyelerinin ölçülmesi, kompleman düzensizliğinin altında yatan patofizyolojiye ışık tutması ve otoantikoların hastalığın izleminde biyobelirteç olarak kullanılması açısından önemlidir.¹⁰

KLİNİK BULGULAR

C3 glomerülopati, hem çocukluk hem yetişkinlik döneminde görülebilir, ancak yetişkin dönemde tanı alan hastalarda altta yatabilecek monoklonal gamopati varlığı araştırılmalıdır.¹⁴⁻¹⁵ Hem pediatrik hem erişkin hastaların bulunduğu bir çalışmada YBH'li hastaların %59'unun, C3GN'li hastaların ise %25'inin tanı anında 16 yaş altında olduğu bildirilmiştir.¹¹ Klinik olarak asemptomatik mikroskobik hematüri ve proteinüri, nefrotik veya nefritik sendrom veya hızlı ilerleyen glomerülofrit şeklinde ortaya çıkabilir, ancak en yaygın bulgu böbrek fonksiyonlarının korunduğu hematüri ve proteinürüdür.^{11,14,21-23} Yetmiş dört pediatrik hastadan oluşan bir çalışmada hastaların %15'inde tanı döneminde diyaliz gereksinimi olduğu bildirilmiştir.²² C3 glomerülopati klinik tanısından önce yaklaşık %30'a varan oranda enfeksiyon öyküsü bildirilmiştir, bu nedenle ayırıcı tanıda postenfeksiyöz glomerülofrit de düşünülmelidir.^{14,15,23} Başvuru anında hipertansiyon %28-32 sıklıkla bildirilmiştir, sadece pediatrik hastaların bulunduğu iki çalışmada ise tanı anında hipertansiyon hastaların %50 ve %78'inde saptanmıştır.^{11,21,22,24} Böbrek bulgularına ilave olarak bazı böbrek dışı bulgular C3 glomerülopati ile ilişkilendirilmişse de oldukça nadirdir. Bunlar retinal drusen ve akkiz parsiyel lipodistrofidir. Retinal drusende, altta yatan patogenez tam olarak anlaşılmasa da kompleman fragmanlarının, C3 glomerülopati ile aynı mekanizmayı izleyerek retinanın "Bruch" membranında biriktiği düşünülmektedir. Bu durum kompleman genlerindeki polimorfizmlerle ilişkilendirilmiştir.²⁵ Akkiz parsiyel lipodistrofi ise genellikle MPGN tanısının öncesinde vardır. C3 düşüklüğü ve C3 nefritik faktör pozitifliği

sıklıkla eşlik eder. Bu durumun adipositlerdeki kompleman düzensizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.²⁶

Serum C3 seviyelerindeki düşüklük C3 glomerülopatinin ayırt edici özelliği olarak kabul edilse de, C3 düşüklüğü, YBH'li hastalarda %58-97, C3GN'li hastalarda ise %40-90 sıklıkla bildirilmiştir. Bu nedenle C3 seviyesinin normal olması C3 glomerülopati tanısını dışlamamaktadır. C4 düşüklüğü ise YBH'li hastalarda %5-14, C3GN'li hastalarda ise %0-14 arasında değişen sıklıkta saptanmıştır. En yaygın görülen otoantikör olan C3 nefritik faktör sıklığı ise YBH'de %22-86 iken, C3GN'de %38-45 arasındadır.^{11,14,15,21,23}

TANI

C3 glomerülopati tanısı, nefritik sendrom, nefrotik sendrom, proteinüri ve/veya hematüri veya böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda düşünülmelidir. C3 seviyesinin düşük olması, özellikle postenfeksiyöz glomerülofrit düşünülmeyen durumlarda C3 glomerülopati için önemli bir işaretidir. Kesin tanı, böbrek biyopsisi ile, immüno Floresan incelemede dominant C3 boyanması ile konulur. Elektron mikroskopik değerlendirme ile YBH ve C3GN ayrımı yapılabilir. Klinik olarak YBH ve C3GN'i birbirinden ayırmak mümkün değildir.²⁷ C3 glomerülopati tanısı konulduktan sonra kapsamlı bir kompleman değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirmenin içinde C3, C4, CH50 (total kompleman aktivitesi), faktör B, H ve I düzeyi, çözünebilir C5b-9, C3 nefritik faktör, C5 nefritik faktör, anti faktör H ve B antikörleri bulunmalıdır. Hastalar genetik tarama açısından değerlendirilmelidir.²⁸ Genetik tarama C3, CFB, CFH, CFHR5 ve CFI gen taramalarının yanı sıra CFH-CFHR gen kümesinin kopya sayısı varyasyonları ve yeniden düzenlemelerinin araştırılmasını da kapsamalıdır.^{10,28}

TEDAVİ

Günümüzde C3 glomerülopatinin tedavisi için standart bir yaklaşım söz konusu değildir. Mevcut tedavi seçenekleri, destek tedavi, plazma değişimi, immünesupresif ve anti kompleman tedaviler olarak sınıflandırılabilir.

DESTEK TEDAVİ

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARB), antiproteinürik ve antihipertansif etkileri nedeniyle proteinürik böbrek hastalığı olan birçok hastada birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Pediatrik ve erişkin C3 glomerülopatili hastalardan oluşan bir çalışmada da, ACE inhibitörü veya

ARB kullanımı daha iyi renal sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.¹¹

PLAZMA DEĞİŞİMİ

C3 glomerülopati tedavisinde plazma değişimi tedavisinin kullanımını destekleyen güçlü veriler yoktur. Bununla birlikte bazı vaka raporlarında olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin, MPGN tip 2 nedeniyle böbrek yetmezliği gelişen ve böbrek nakli yapılan, nakilden 3 ay sonra hastalık tekrarı gözlenen ve güçlü C3 nefritik faktör pozitifliği bulunan 15 yaşındaki bir kız hastada 63 hafta boyunca 73 kez yapılan plazma değişimi ile hastanın kreatinin klirensinin bozulmasının engellendiği, C3 nefritik faktör düzeyinin %50 oranında azaldığı ve tedavinin 8. ve 54. haftalarında yapılan böbrek biyopsilerinde MPGN bulgularının devam ettiği ancak tübüler atrofide ilerleme olmadığı bildirilmiştir.²⁹ Bir olgu serisinde ise, bilinen kompleman ilişkili genlerde mutasyonu olmayıp C3 nefritik faktör pozitifliği olan dört C3 glomerülopati (3 YBH, 1 C3GN) hastasına steroid ve mikofenolat mofetil (MMF) tedavileri yanında 6 ila 8 kez plazma değişimi uygulandığı, iki hastada tam, iki hastada ise kısmi yanıt sağlandığı bildirilmiştir.³⁰

İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ

C3 glomerülopatide en yaygın kullanılan immünesupresif ajan mikofenolat mofetildir. 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada C3 glomerülopati tanısına sahip pediatrik ve erişkin hastalardan oluşan 60 hastada immünesupresif tedavi alan ve almayanlar karşılaştırıldığında, 47 aylık izlem süresinde immünesupresif tedavi almayanlarda alanlara göre son dönem böbrek hastalığı görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %35 ve %7; p=0,012). İmmünesupresif tedavi alan grupta ise, immünesupresif olarak MMF kullananlarda serum kreatinin değerinde ikiye katlanma görülmezken, diğer immünesupresif tedavileri (steroid ve siklofosfamid) kullananlarda bu oran %39 olarak saptanmıştır (p=0,002). Tam veya kısmi remisyon immünesupresif alan ve immünesupresif olarak MMF alan grupta daha yüksek bulunmuştur.³¹ 2018 yılında yayınlanan 30 erişkin hastada MMF etkinliğini değerlendiren bir çalışmada ise MMF'e tam veya kısmi yanıt hastaların %67'sinde gözlenmiş, tedavi başlangıcından remisyon sağlanıncaya kadar geçen ortalama süre 291 gün olarak saptanmıştır. MMF'e yanıt almamayan hastalarda tanı anında proteinürünün istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla olduğu (sırasıyla 5000 ve 2468 mg/g kreatinin), MMF'e yanıtlıların tanı anındaki böbrek biyopsilerinde daha az interstisyel fibrozis olduğu bildirilmiştir (p=0,03). MMF'e yanıtlı hastalardan sekizinde MMF dozu azaltılmış, dördünde bu

süreçte relaps gözlenmiştir.³² Yeniyile yayımlanan, C3 glomerülopatide MMF'in rolünü değerlendiren, hem pediatrik hem erişkin, toplam 97 hastanın bulunduğu bir çalışmada ise MMF ve steroid alan hastalarda tam veya kısmi yanıt oranı diğer immünsüpresif tedavileri alan, eculizumab alan veya hiç immünsüpresif tedavi almayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuşken, son dönem böbrek hastalığı gelişme insidansı ise daha düşük bulunmuştur. MMF ve steroid kombinasyonunun etkinliği kompleman genlerinde varyantları olan veya otoantikörlere sahip hastalarda da gözlenmiştir ancak patojenik varyantı olan hastalarda sadece kısmi yanıt elde edilebilmiştir. Bu çalışmada böbrek yetmezliği gelişiminin ana belirleyicilerinden birisinin MMF ve steroid dışı tedavi almak olduğu saptanmıştır. MMF'e yanıtızlığın ana belirleyicisinin bazal proteinüri olduğu ve MMF tedavisinin kesilmesi sonrasında relaps oranının %33 olduğu, tedavi süresinin uzun olmasının daha düşük relaps riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.²³ Diğer yandan, 2018'de Ravindran ve arkadaşları tarafından yayınlanan hem pediatrik hem erişkin hastaların bulunduğu çalışmada ise, MMF ile tedavi edilen 24 hastanın sadece birisinde tam, ikisinde kısmi yanıt elde edilmiştir, ancak bu grupta kompleman ilişkili genetik bozukluk sıklığının yüksek (%59) olduğu vurgulanmıştır.¹⁵ Altmış pediatrik C3 glomerülopati hastasından oluşan bir çalışmada ise MMF ile tam veya kısmi yanıt oranı %28 (11/40), takrolimus ile ise %50 (5/10) bulunmuştur.²² Özetle, bu çalışmalardan elde edilen verilerin genellenmesi zordur ve hangi hastaların MMF tedavisine yanıt verme olasılığının en yüksek olduğu belirsizliğini korumaktadır. C3 glomerülopatiyeye sahip bir hasta grubunun bu tedavi yaklaşımından gerçekten fayda sağlayıp sağlamadığını belirlemek için kapsamlı genetik test ve kompleman verileri içeren, iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

C3 glomerülopatide denenen bir başka immünsüpresif ajan, B hücrelerini hedefleyen bir anti-CD20 antikoru olan ritüksimab'dır. Ritüksimab'ın B hücresi depleyonu yaparak C3 nefritik faktör aracılı C3 glomerülopati üzerinde potansiyel bir terapötik fayda sağlayabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Ancak deneyimler olgu raporları ile sınırlıdır ve birbiri ile tutarlı değildir.^{33,34}

ANTİ KOMPLEMAN TEDAVİ

Günümüzde kullanımı onaylanmış ve ulaşılabilir kompleman inhibitörleri C5 monoklonal antikörları olan "eculizumab" ve "ravulizumab"dır. Kompleman düzensizliğinin C3 glomerülopatininin patogenezindeki merkezi rolü, potansiyel tedavi seçeneği olarak anti kompleman tedavileri gündeme getirmiştir. Bu konuda yayınlanan ilk olgu seri-

sinde 6 erişkin C3 glomerülopati hastasında (3 YBH, 3 C3GN; 3 renal transplant) 12 aylık eculizumab tedavisinin etkinliği değerlendirilmiş, hastaların birinde *CFH*, diğerinde ise *MCP* geninde patojenik varyant bulunduğu, üç hastada C3 nefritik faktör pozitifliği saptandığı ve 12 aylık izlem sonunda bir YBH ve bir C3GN hastasının serum kreatinin seviyelerinde iyileşme görüldüğü, bir YBH hastasında proteinüride azalma olduğu, bir C3GN hastasında ise laboratuvar parametrelerinde değişiklik olmaksızın histopatolojik iyileşme görüldüğü bildirilmiş ve daha yüksek serum C5b-9 seviyelerine sahip hastaların bu tedaviye yanıt verme şansının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.³⁵ Bir diğer çalışmada, başlangıçta plazma C5b-9 seviyeleri >1.000 ng/ml ve proteinürileri >3,5 gr/gün olan immün kompleks aracılı MPGN ve C3 glomerülopati tanımlı hastalarda eculizumabın proteinüri üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve 10 hastanın (6 immün kompleks aracılı MPGN, 4 C3GN) sadece üçünde proteinüride önemli bir azalma elde edildiği bulunmuştur. Bu durum, C3'e bağlı yolların muhtemelen altta yatan patogenezinde rol oynaması ile ilişkilendirilmiştir.³⁶ Fransa'da yapılan bir çalışmada ise eculizumab tedavisinin etkinliği, eculizumab öncesinde %85'i steroid, plazma değişimi veya diğer immünsüpresif tedaviler uygulanmış olan 13'ü çocuk veya adolesan olan 26 hastada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada eculizumab tedavisine başlama endikasyonları dirençli nefrotik sendrom (15 hasta), hızlı ilerleyici hastalık (7 hasta) ve nefrotik düzeyde olmayan dirençli proteinüri (4 hasta) iken hastaların %42'sinde tedavinin başlangıç döneminde kronik böbrek hastalığı, %27'sinde hızlı ilerleyici hastalık, %12'sinde diyaliz gereksinimi bildirilmiştir. Ortanca 14 aylık eculizumab tedavisi sonrasında hastaların %23'ünde genel klinik yanıt (serum kreatinin ve idrar protein-kreatinin oranında >%50 azalma ve serum albümin konsantrasyonunun >3gr/dl olması veya serum kreatinin değeri normal, albümin konsantrasyonu >3 gr/dl ve idrar protein-kreatinin oranının normalleşmiş olması), %23'ünde kısmi yanıt alınmış, %54'ünde ise yanıt alınmamıştır. Kısmi klinik yanıtı olan veya yanıt vermeyen hastalarla karşılaştırıldığında, genel klinik yanıtı olan hastaların glomerüler filtrasyon hızlarının daha düşük olduğu, daha fazla hızlı ilerleyici hastalığa sahip oldukları ve böbrek biyopsilerinde daha fazla ekstrakapiller proliferasyon bulunduğu görülmüştür. Tedaviye yanıt üzerinde yaş, renal fibrozisin yaygınlığı, nefrotik sendrom sıklığı, C3 düşüklüğü, C3 nefritik faktör, serum C5b-9 konsantrasyonundaki yükseklik veya kompleman gen varyantları etkili olmamıştır.³⁷ Türkiye'de yapılan 60 pediatrik hastanın bulunduğu bir çalışmada ise 18 hastaya eculizumab tedavisi uygulanmış ve bunların 6'sında ortalama 48 aylık izlemde son dönem böbrek has-

talığı gelişmiştir.²⁴ Özetle, C3 glomerülopatide eculizumab ile yapılan çalışmaların sonuçları, bu tedavinin belirli durumlarda uygun olabileceğini, ana endikasyonunun kresentik hızlı ilerleyen hastalık olabileceğini ortaya koymuştur, ancak kanıtlar hala sınırlıdır ve tartışmalıdır. Günümüzde kompleman kaskadının erken bileşenlerini hedef alan kompleman inhibitörleri ile çalışmalar devam etmektedir.^{10,38}

PROGNOZ

Hastalığın en önemli renal sonucu son dönem böbrek hastalığı gelişimidir. Son dönem böbrek hastalığı gelişimi sıklığı çalışmalar arasında ise oldukça heterojendir. 2012’de yayınlanan bir çalışmada 10 yıllık renal sağkalım sıklığı %64 olarak bildirilmişken, 2018’de yayınlanan bir çalışmada ise beş yılı aşan izlem süresinde geç evre kronik böbrek hastalığı veya son dönem böbrek hastalığına ilerleme C3GN’de %39, YBH’de ise %42 olarak bulunmuştur.^{11,14} Farklı iki çalışmada ise benzer takip sürelerinde (46 ve 47 ay), böbrek yetmezliğine ve son dönem böbrek hastalığına ilerleme oranları sırasıyla %41 ve %17’dir.^{23,31} Türkiye’de sadece pediatrik hastalarla yapılan çok merkezli bir çalışmada ise ortalama 48 aylık izlem süresinde hastaların %17’sinde son dönem böbrek hastalığı geliştiği bildirilmiştir.²⁴ Genel olarak renal sağkalım açısından YBH ve C3GN arasında fark bulunmazken, sadece pediatrik hastaların bulunduğu bir çalışmada ise 5 yıllık renal sağkalım YBH’de %63, C3GN’de %86 olarak bildirilmiştir.^{11,14,15,22}

Son dönem böbrek hastalığına ilerleme için en sık saptanan risk faktörleri, tanı anındaki kreatinin değeri ve tübüler atrofi ve intertisyel fibrozisin yaygınlığıdır.^{11,14,15,23} Bununla birlikte 3 gr/gün’ün üzerindeki proteinüri, başlangıç serum albümin değerindeki düşüklük, immüno Floresan incelemede sadece C3 boyanmasının varlığı ve steroid ve MMF dışı ilaç kullanımı da bazı çalışmalarda böbrek yetmezliğine ilerleme ile ilişkilendirilmiştir.^{14,15,23,24} Farklı olarak Bomback ve arkadaşları 2018 yılında hastalığın ilerlemesine etkisini değerlendiril-

ilmek için C3 glomerülopati aktivite ve kronisite indekslerini kullanmış, toplam aktivite skorundaki her bir birimlik artışın kreatininin iki katına çıkma, son dönem böbrek hastalığına ilerleme, transplantasyon veya ölüm riskini %18 arttırırken (p=0,02), toplam kroniklik skorundaki her bir birimlik artışın riski %59 (p <0,001) arttırdığını bulmuş ve bu skorlama sisteminin önemini vurgulamışlardır.¹⁴

TRANSPLANTASYON SONRASI REKÜRRENS

Böbrek allograftında nüks riski yüksek olmasına rağmen, böbrek nakli C3 glomerülopatide uygulanan bir seçenektir. Bu komplikasyonu analiz eden birkaç vaka serisi yayınlanmıştır. Bir çalışmada 21 C3GN hastasının %67’sinde nakilin ortanca 28. ayında hastalık rekürrensi görüldüğü, tekrarlayan olguların %50’sinde ise nakilden sonra ortanca 77. ayda greft kaybı geliştiği bildirilmiştir.³⁹ Bir diğer çalışmada ise, böbrek nakli yapılan 19 C3 glomerülopati (12 C3GN, 7 YBH) tanı hastada nakil sonrası tekrarlama %84 olarak bildirilmiş ve özellikle YBH grubunda greft kaybının yüksek olduğu görülmüştür.⁴⁰ Daha yüksek rekürrens riski ile ilişkili genetik anormallikleri, altta yatan genotip-fenotip korelasyonlarını aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

C3 glomerülopati, kompleman disregülasyonunun neden olduğu nadir ve karmaşık bir böbrek hastalığıdır. Başvuru anındaki klinik bulguları değişken olmakla birlikte sıklıkla hematüri, proteinüri ve C3 düşüklüğü görülür. Tanı böbrek biyopsisi ile konur, sonrasında ise kapsamlı bir kompleman yolağı değerlendirilmesi yapılması gerekir. Son dönem böbrek hastalığına ilerleme sıklığı ve transplantasyon sonrası tekrar riski yüksektir. C3 glomerulopati için optimal bir tedavi henüz oluşturulamamıştır. Bununla birlikte, C3 glomerülopatili bazı hastalar MMF ve/veya eculizumaba yanıt veriyor gibi görünmekle beraber çoğu hasta için yeni tedaviler gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(8): 1409-18.
2. Ozaltın F, Li B, Rauhauser A, An SW, Soylemezoglu O, Gonul II, et al. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24(3):377-84.
3. Walker PD, Ferrario F, Joh K, Bonsib SM. Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol.* 2007;20(6):605-16.
4. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(8):494-9.
5. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013;84(6):1079-89.
6. Bomback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11): 634-42.
7. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis-a new look at an old entity. *N Engl J Med.* 2012;366(12):1119-31.
8. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(1):14-22.
9. D'Agati VD, Bomback AS. C3 glomerulopathy: what's in a name? *Kidney Int.* 2012;82(4):379-81.
10. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy- understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):129-43.
11. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2012;82(4):454-64.
12. Iatropoulos P, Noris M, Mele C, Piras R, Valoti E, Bresin E, et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. *Mol Immunol.* 2016;71:131-42.
13. Bu F, Borsa NG, Jones MB, Takanami E, Nishimura C, Hauer JJ, et al. High-Throughput Genetic Testing for Thrombotic Microangiopathies and C3 Glomerulopathies. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(4):1245-53.
14. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93(4):977-85.
15. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018;93 (8):991-1008.
16. Zhang Y, Meyer NC, Wang K, Nishimura C, Frees K, Jones M, et al. Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(2):265-74.
17. Marinozzi MC, Chauvet S, Le Quintrec M, Mignotet M, Petitprez F, Legendre C, et al. C5 nephritic factors drive the biological phenotype of C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 2017;92(5): 1232-41.
18. Blanc C, Togarsimalemath SK, Chauvet S, Le Quintrec M, Moulin B, Buchler M, et al. Anti-factor H autoantibodies in C3 glomerulopathies and in atypical hemolytic uremic syndrome: one target, two diseases. *J Immunol.* 2015;194(11): 5129-38.
19. Marinozzi MC, Roumenina LT, Chauvet S, Hertig A, Bertrand D, Olagne J, et al. Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5): 1603-13.
20. Zhang Y, Meyer NC, Fervenza FC, Lau W, Keenan A, Cara-Fuentes G, et al. C4 Nephritic Factors in C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(6):834-43.
21. Kumar A, Nada R, Ramachandran R, Rawat A, Tiewsoh K, Das R, et al. Outcome of C3 glomerulopathy patients: largest single-centre experience from South Asia. *J Nephrol.* 2020;33(3):539-50.
22. Khandelwal P, Bhardwaj S, Singh G, Sinha A, Hari P, Bagga A. Therapy and outcomes of C3 glomerulopathy and immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2020. doi: 10.1007/s00467-020-04736-8.
23. Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación MM, Lucientes L, Cavero T, Cabello V, Ariceta G et al; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases GLOSEN. Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(9): 1287-98.
24. Pınarbaşı AS, Dursun I, Gökçe I, Çomak E, Saygılı S, Bayram MT, et al. Predictors of poor kidney outcome in children with C3 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2020 Oct 31. doi: 10.1007/s00467-020-04799-7.
25. Savige J, Amos L, Ierino F, Mack HG, Symons RC, Hughes P, et al. Retinal disease in the C3 glomerulopathies and the risk of impaired vision. *Ophthalmic Genet.* 2016;37(4):369-76.
26. Corvillo F, Akinci B. An overview of lipodystrophy and the role of the complement system. *Mol Immunol.* 2019;112:223-32.
27. Riedl M, Thorner P, Licht C. C3 Glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(1):43-57.
28. Fakhouri F, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V. Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties. *Kidney Int.* 2020;98(5):1135-48.
29. Kurtz KA, Schlueter AJ. Management of membranoproliferative glomerulonephritis type II with plasmapheresis. *J Clin Apher.* 2002;17(3):135-7.
30. Häffner K, Michelfelder S, Pohl M. Successful therapy of C3Nef-positive C3 glomerulopathy with plasma therapy and immunosuppression. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(11):1951-9.
31. Rabasco C, Cavero T, Román E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M et al; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88(5):1153-60.
32. Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, Marasa M, Caliskan Y, Ozluk Y, et al. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(3):406-13.
33. Rousset-Rouvière C, Cailliez M, Garaix F, Bruno D, Laurent D, Tsimaratos M. Rituximab fails where eculizumab restores renal function in C3nef-related DDD. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(6): 1107-11.
34. Giaime P, Daniel L, Burtsey S. Remission of C3 glomerulopathy with rituximab as only immunosuppressive therapy. *Clin Nephrol.* 2015;83(1): 57-60.

35. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(5):748-56.
36. Ruggenenti P, Daina E, Gennarini A, Carrara C, Gamba S, Noris M, et al; EAGLE Study Group. C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(2):224-38.
37. Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, Sellier-Leclerc AL, Delmas Y, Baudouin V, et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018; 72(1):84-92.
38. Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Caverio T, Praga M. Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. *Nephron.* 2020;144(6): 272-280.
39. Zand L, Lorenz EC, Cosio FG, Fervenza FC, Nasr SH, Gandhi MJ, et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5): 1110-7.
40. Regunathan-Shenk R, Avasare RS, Ahn W, Canetta PA, Cohen DJ, Appel GB, et al. Kidney Transplantation in C3 Glomerulopathy: A Case Series. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3):316-23.