

## Olgu Sunumu

# C3 Nefriti Tedavisi Sonrası Milier Tüberküloz ve Santral Sinir Sistemi Lenfoması: Olgu Sunumu ve Literatür İncelemesi\*

İlyas ÖZTÜRK<sup>1,a</sup>, Mahmut ARMAĞAN<sup>2</sup>, İbrahim Halil BİLEN<sup>2</sup>, Burcu AKKÖK<sup>3</sup>,  
Emrullah Cem KESİLMEZ<sup>4</sup>, Abdulkadir Yasir BAHAR<sup>5</sup>, Mürvet YÜKSEL<sup>6</sup>, Orçun ALTUNÖREN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>3</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>4</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>5</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>6</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

## ÖZ

İdiopatik Membranoproliferatif Glomerülo nefrit'in nadir görülen alt tipi olan C3 glomerülopatilerin tedavisinde Kortikosteroidler ve Mikofenolat Mofetil diğer ajanlara göre daha ön plana çıkmaktadır. Glomerüler hastalıkların tedavisinde kullanılan immünsüpresif tedaviler latent tüberküloz enfeksiyonlarının aktivasyonu açısından bir tetikleyici olabilir. Her ne kadar klavuzlarda rutin olarak önerilmiyorsa da, özellikle tüberküloz enfeksiyonunun sık görüldüğü ülkelerde, hem immünsüpresif tedavilerine başlamadan önce hem de sekonder sebeplerin araştırılması sırasında latent tüberküloz açısından rutin bir değerlendirme uygun olacaktır. Biz de C3 nefriti tanısıyla Kortikosteroid ve Mikofenolat Mofetil tedavisine sekonder gelişen milier tüberküloz ve eş zamanlı saptanan merkezi sinir sistemi lenfoması olgumuzu sunarak bu konuya dikkat çekmeyi amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** C3 Nefriti, Milier Tüberküloz, Lenfoma.

## ABSTRACT

### Miliary Tuberculosis and Central Nervous System Lymphoma After C3 Nephritis Treatment: A Case Report and Literature Review

Corticosteroids and Mycophenolate Mofetil are used more often in the treatment of C3 glomerulopathies, which are rare subtypes of Idiopathic Membranoproliferative Glomerulonephritis. Immunosuppressive therapies used in the treatment of such glomerular diseases may be a trigger for the activation of latent tuberculosis infections. Although it is not recommended routinely in the guidelines, a routine evaluation for latent tuberculosis would be appropriate both before starting immunosuppressive treatments and during the investigation of secondary causes, especially in countries where tuberculosis infection is common. We aimed to draw attention to this issue by presenting a case of miliary tuberculosis and synchronous central nervous system lymphoma developing secondary to Corticosteroid and Mycophenolate Mofetil treatment with the diagnosis of C3 nephritis.

**Keywords:** C3 Nephritis, Miliary Tuberculosis, Lymphoma.

**Bu makale atıfta nasıl kullanılır:** Öztürk İ, Armağan M, Bilen İH, Akkök B, Kesilmez EC, Bahar AY, Yüksel M, Altunören O. C3 Nefriti Tedavisi Sonrası Milier Tüberküloz ve Santral Sinir Sistemi Lenfoması: Olgu Sunumu ve Literatür İncelemesi. Fırat Tıp Dergisi 2022; 27(3): 235-241.

**How to cite this article:** Ozturk I, Armağan M, Bilen İH, Akkök B, Kesilmez EC, Bahar AY, Yüksel M, Altunören O. Miliary Tuberculosis and Central Nervous System Lymphoma After C3 Nephritis Treatment: A Case Report and Literature Review. Fırat Med J 2022; 27(3): 235-241.

**ORCID IDs:** İ.Ö. 0000-0001-9431-8068, M.A. 0000-0002-3971-1796, İ.H.B. 0000-0001-5796-0633, B.A. 0000-0002-4924-1636, E.C.K. 0000-0003-3905-2206, A.Y.B. 0000-0002-6963-3389, M.Y. 0000-0003-0376-4973, O.A. 0000-0002-8913-4341.

**M**embranoproliferatif Glomerülo nefrit (MPGN); ışık mikroskopisinde mezangial hücre artışı, endokapiller proliferasyon, glomerüler kapiller duvarda kalınlaşma ve çift kontur formasyonu ile karakterize bir glomerüler hasar paternidir. Vakaların çoğunda MPGN tipi lezyonlara neden olan hepatit B, hepatit C gibi enfeksiyonlar, bu enfeksiyonlarla ilişkili veya ilişkisiz kriyoglobulinemi, otoimmün hastalıklar ve monoklonal gammopatiler tespit edilmekte olup günümüzde idiopatik MPGN tanısı nadir bir tanıdır. Patogenezin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte idiopatik MPGN artık C3 glomerülopatiler ve immün kompleks MPGN olarak sınıfl-

lanmakta ve C3 glomerülopatiler de elektron mikroskopisiyle ayırt edilebilen C3 nefriti ve Dens depozit hastalığı (DDD) olarak daha ileri sınıflandırmaya tabi tutulmaktadır (1). Özellikle C3 nefriti ve DDD çok nadir görülen hastalıklardır ve görülme sıklıkları 1 milyon kişide 2-3 kadardır (2, 3).

C3 nefriti tedavisinde başlıca immünsüpresif ajanlar içerisinde Kortikosteroidler ve Mikofenolat mofetil (MMF) ön plana çıkmaktadır (4, 5). Rituksimab gibi immünsüpresif ajanlarla tedavi sonuçlarına ait daha az veri olup alternatif kompleman yolğındaki bozukluğun tanımlandığı hastalarda plazma tedavileri ve Eculi-

\*Yazışma Adresi: İlyas ÖZTÜRK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Tel: 0507 394 3927

Geliş Tarihi/Received: 26.10.2021

\* Bu çalışma 38.Ulusal Nefroloji Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur (13-17 Ekim 2021, Girne/K.K.T.C).

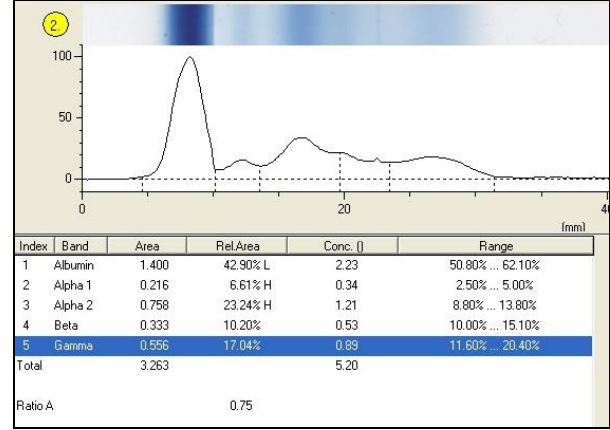
e-mail: drilyasozturk@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 05.08.2022

zumab (anti-c5 monoklonal antikor) denenebilir (6-8). Biz burada C3 nefriti tanısıyla metilprednizolon (MP) ve MMF tedavisine sekonder gelişen milier tüberküloz ve eş zamanlı saptanan merkezi sinir sistemi (MSS) lenfoması olgusunu sunuyoruz. Glomerüler hastalıkların tedavisinde sık kullanılan kortikosteroidler ve immünsüpresif tedavilerin latent tüberküloz enfeksiyonlarının aktivasyonu açısından bir tetikleyici olabileceği ve bu tedavilerin başlanma sürecinde, her ne kadar klavuzlarda rutin olarak önerilmiyorsa da, özellikle tüberküloz enfeksiyonunun sık görüldüğü ülkelerde, bu enfeksiyonlar açısından rutin bir değerlendirme gerekebileceğine dikkat çekmeyi amaçladık.

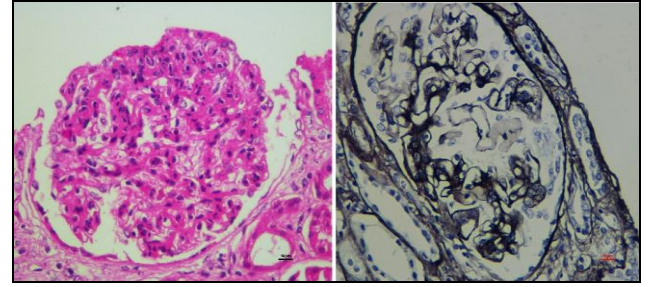
## OLGU SUNUMU

Bilinen Talasemi major tanısı dışında sistemik hastalık öyküsü olmayan 41 yaşında kadın hasta splenektomi operasyonu öncesi değerlendirildiği esnada 15 gr/gün proteinürisi olması nedeniyle Nefroloji polikliniği'ne yönlendirilmiş. Alt ekstremitte ödemi dışında bir şikayeti olmayan hastanın sistolik ve diyastolik kan basınçları 140/80 mmHg idi. Fizik muayenesinde konjonktivalarda solukluk, hepatosplenomegali ve bilateral 2+ gode bırakan ödem mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde serum üre azotu: 23 mg/dL, serum kreatinin: 0.6 mg/dL, sodyum: 135 mmol/L, potasyum: 4.8 mmol/L, albumin: 2.1 gr/dL, total protein: 4.2 gr/dL, total kolesterol: 193 mg/dL, LDL kolesterol: 134 mg/dL, trigliserid: 164 mg/dL, Alanin transaminaz (ALT): 33 U/L, Aspartat transaminaz (AST): 21 U/L, total bilirubin: 0.59 mg/dL, direk bilirubin: 0.20 mg/dL olarak tespit edildi. 24 saatlik idrarda 16.6 gr/gün proteinüri tespit edildi. Posterolateral akciğer grafisi normal bulundu. Splenektomi materyalinde amiloidoz olmadığı, hepatomegali için yapılan karaciğer biyopsisinde sık transfüzyona sekonder hemokromatozis tespit edildiği hastanın geçmiş öyküsünden ve tetkiklerinden öğrenildi. Üriner Ultrasonografi'de böbrek boyutları normal, parankim ekojenitesi ve parankim kalınlığı doğal olarak değerlendirildi. Serum C3 düzeyi: 0.81 gr/L (normal aralık 0.9-1.8), C4 düzeyi: 0.33 gr/L (normal aralık 0.1-0.4), Antinükleer antikor (ANA): negatif, anti-dsDNA: negatif, c-ANCA (antinötrofil sitolpazmik antikor-PR3): negatif, p-ANCA (antinötrofil sitolpazmik antikor-MPO): negatif, Hepatit B surface antigen (HBsAg): negatif, anti-HCV: negatif bulundu. Serum protein elektroforezinde gamma bandı normal olarak izlendi ve monoklonal gammopati tespit edilmedi (Şekil 1).



Şekil 1. Protein elektroforez görüntüsü.

Böbrek biyopsisinde toplam 12 glomerül izlendi. Işık mikroskopisinde nekroz ve kresent saptanmadı. Bazal membranlarda ileri derecede kalınlaşma, mezangial matrikste genişleme, mezangial sellülaritede orta derecede artış ile interstisyumda lenfosit ve plazma hücrelerini de içeren hafif derecede inflamasyon ile hafif tübüler atrofi izlendi (Resim 1).



Resim 1. Böbrek biyopsi görüntüsü.

Kongo red ve kristal viyole ile amiloid birikimi izlenmedi. Direk immünfloresan incelemede subendotelial ve mezangial 2+ şiddette granüler C3 birikimi saptandı. Diğer immünglobulinlerle boyanma izlenmedi. Klinik ve laboratuvar tetkikleri ile sekonder sebepler dışlanan hastada böbrek biyopsisinde de C3'de granüler mezangial-subendotelial boyanma izlenmesi nedeniyle MPGN/C3 glomerülopati tanısı konuldu. Hastaya ramipril 5 mg tb 1\*1 peroral (po), metilprednizolon (MP) 64 mg/gün po ve enoksaparin 0.4 1\*1 subkutan (sc) başlandı. Takiplerinde tedavinin 3. ayında pulmoner emboli gelişmesi üzerine warfarin 5 mg tb 1\*1 po başlandı. Tedavinin 4. ayında kreatinin: 0.78 mg/dL, albumin: 2 gr/dL, 24 saatlik idrarda 9 gr/gün proteinüri mevcuttu. Tedavi altında pulmoner emboli gelişmesi ve albumin düzeyinde artış olmaması nedeniyle tedaviye MMF 2\*1000 mg eklendi, MP dozu 48 mg'a düşürüldü. Tedaviye MMF eklendikten 1 ay sonra kreatinin: 0.80 mg/dL, albumin: 2.8 mg/dL, 24 saatlik idrarda proteinüri 2.2 gr/güne geriledi. Pretibial ödem gerileyerek eser düzeye indi. Bunun üzerine MP dozu tedrici olarak azaltılmaya devam edildi. MMF tedavisinin 3. ayında kreatinin yüksekliği ve hiponatremi olması üzerine kliniğimize yatırılan hastanın almakta olduğu ramipril kesildi. Yatışında kreatinin: 2.9 mg/dL, sod-

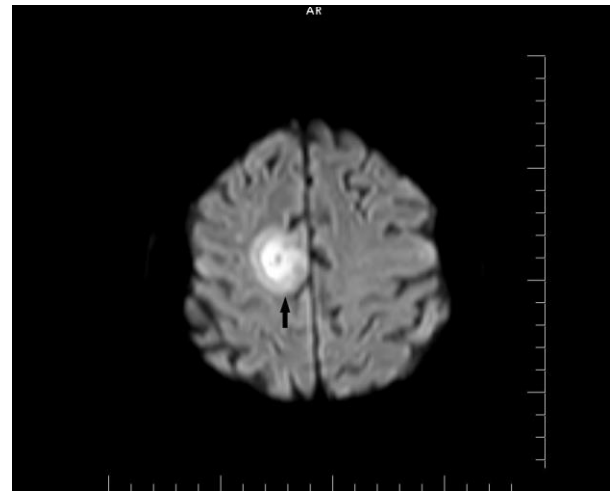
yum: 117 mEq/L, albumin: 2 gr/dL olarak tespit edildi. Posteroanterior akciğer grafisinde akciğerin tüm zonlarında hem santral hem periferde yaygın 1-2 mm çapında noduler tutulum gözlenmesi üzerine çekilen bilgisayarlı Toraks tomografi sonucu milier tüberküloz ile uyumlu bulundu (Resim 2A-B).



**Resim 2A-B.** Milier Tüberküloza ait akciğer grafisi ve tomografi görüntüleri.

Hastanın sorgusunda B semptomu (kilo kaybı, ateş, gece terlemesi gibi) olmadığı öğrenildi. Aile öyküsünde abisinin askerlik sırasında tüberküloz tedavisi aldığı öğrenildi. Hastadan alınan mide açlık suyu örneklerinde Aside Rezistan Bakteri (ARB) pozitif tespit edildi. MMF kesilerek 4'lü anti-tüberküloz (İzoniazid 100 mg, Rifampisin 400 mg, Pirazinamid 2000 mg, Etambutol 1500 mg) tedavi başlandı. Yatış anında Na değeri 117 olan ve ödemi olmayan hastada tüberküloza bağlı sürrenal yetmezlik olasılığı nedeniyle MP kesilmeyip dozu 16 mg'a düşüldü. Geriye yönelik olarak böbrek biyopsisi patoloji preparatları yeniden incelendiğinde granülom olmadığı görüldü. Dörtlü anti tüberküloz tedavi ile taburcu edilen hastanın bu dönemde serum kreatinin değeri 0.7 mg/dl, serum albumin 1.3 gr/dl idi. Tedavinin 2. ayı sonunda hasta yine ağır nefrotik sendrom ve böbrek fonksiyonlarında bozulma nedeniyle hastaneye yatırıldı. Yatış sırasında hastanın vital bulgu-

ları iyi olup ileri derecede bilateral pretibial ödemi mevcuttu. Serum kreatinin değeri 2.1 mg/dl, serum albumin: 1.27 gr/dl, 24 saatlik idrarda 6 gr/gün proteinürisi mevcuttu. Hastaya günde 2 defa %20 albumin infüzyonu ile birlikte 40 mg/saatten toplam 900 mg/gün Furosemid infüzyonu başlandı. C-reaktif protein değeri 2 mg/L olan hastanın enfeksiyon bulgusu yoktu. Furosemid infüzyonu ile ödemleri gerileyen ve serum kreatinin değeri 1.27 mg/dl'ye düşen hastada şuur geriliği şeklinde nörolojik tablo gelişti. MSS görüntülemesinde sağ frontal lobda paramedian yerleşimli, çevresinde hafif derecede ödem olan, T1 ve T2A'da hipointens, maksimum çapı 23 mm ölçülen santralinde milimetrik kistik-nekrotik odak izlenen, lezyon santralinde orta derecede kontrast madde tutan yer kaplayıcı lezyon izlendi (Resim 3A-B).



**Resim 3A-B.** Yer kaplayıcı lezyona ait MR görüntüleri.

Kanama ekarte edildi. Difüzyon kısıtlanması gösteren lezyonda Magnetik Rezonans Spektroskopisi'de (MRS) 2.3 kate varan kolin/kreatinin (Cho/Cr) oranı, N-asetil aspartat (NAA) azalması ve laktat piki saptandı. Perfüzyon görüntülemesinde, lezyon bazı bölgelerinde 1.2 kat (glial tm'den belirgin az ancak normal parankime göre hafif yüksek) relatif serebral kan hacmi (rCBV) değerleri göstermekteydi. Ayırıcı tanıda tüberküloz absesi ve MSS lenfoması ile uyumlu olabileceği değerlendirildi. Ayrıca her iki serebral hemisferde sağda

5'ten fazla, tüberküloz granülomu lehine değerlendirilen çok sayıda lezyon saptandı. Multidisipliner vaka toplantısı ile en büyük lezyonun eksize edilmesine ve 4'lü anti-tüberküloz tedavinin 3 aya tamamlanmasına karar verildi. Eksize edilen materyalin patolojik incelenmesinde diffüz büyük B hücreli non-Hodgkin lenfoma saptandı. Hasta hematoloji kliniğine yönlendirildi.

Hasta kimlik bilgilerini ifşa etmeyecek şekilde vakayı sunmak için hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## TARTIŞMA

Bu yazımızda C3 glomerülopatisine bağlı ağır nefrotik sendromu ve talasemi major tanısı olan bir hastada immünsupresif tedavinin ciddi bir komplikasyonu olarak gelişen milier tüberküloz ve tüberküloz tedavisi sırasında MSS lenfoması saptanan bir hastayı sunduk. C3 glomerülopati tedavisinde etkinliği en iyi bilinen iki ilaç kortikosteroidler ve MMF'dir. Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçları İyileştirme Grubu (KDIGO) glomerüler hastalıkların optimal tedavileri ile ilgili 2017 yılında yaptığı Glomerüler hastalıklar tartışma konferanslarında (4, 5) C3 glomerülopati tedavisinde Kortikosteroid ile birlikte MMF ilk seçenek olarak önermektedir. Plazma tedavisi ve Rituksimab için ise spesifik bir tedavi önerisi yapılmamaktadır (4). Birçok organizasyon (9, 10) anti-TNF tedavi öncesinde latent tüberkülozun rutin olarak araştırılmasını önermekle birlikte glomerüler hastalıkların tedavisi öncesinde latent tüberküloz araştırılması için rutin bir araştırma önerilmemiştir. Glomerüler hastalıkların tedavisinde immünsupresif ilaç kullanımı öncesinde hem sekonder sebeplerin araştırılması için hem de tedaviye bağlı reaktivasyon riski açısından hepatit B, hepatit C ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) gibi enfeksiyonlar için tarama rutin olarak yapılmaktadır. Ancak tüberküloz gibi daha nadir enfeksiyon ajanları için KDIGO klavuzlarında spesifik bir tarama önerisi mevcut değildir (11). Son yıllarda bu konu giderek önemini artırmış ve klavuzda daha fazla yer tutmaya başlamıştır. Örneğin KDIGO 2017 tartışma konferansında immünsupresif tedavi öncesinde bölgesel özellikleri göz önüne alarak tüberküloz da dahil bazı endemik enfeksiyonların da taranması bir cümle olarak yer almıştır. (12). Jefferson ve ark. (13) 2018'deki derlemelerinde glomerüler hastalıkların immünsupresif ilaçlarla tedavisine başlamadan önce araştırılacak enfeksiyonlar arasında latent

tüberkülozun da bulunması gerektiğini belirtmişlerdir. Literatürde MMF tedavisi başlanması sonrası tüberküloz enfeksiyonu gelişen vakalar bildirilmiştir (14-16). Atasever ve ark. (17) böbrek nakli sonrası MMF ve takrolimus alan hastalarda tüberküloz gelişim sıklığı diğer immünsupresif ajanlardan daha fazla bulmuştur.

Aslında C3 glomerülopatiler çok nadir görülen hastalıklardır ve kompleman ilişkili glomerülofritlerin ileri ayırıcı tanısı elektron mikroskopisiyle ve kanda kompleman sistemindeki defektlerin genetik analiz ile gösterilmesi yoluyla kesinleştirilebilir ancak bu testlere dünyada sadece bazı merkezlerde ulaşılabilir (18).

Bu hastada tüberkülozun tedaviye sekonder gelişmiş olma olasılığı en muhtemel senaryo olmakla birlikte diğer daha az olası senaryolar bu hastanın baştan beri tüberküloza veya lenfomaya sekonder glomerülofrit olma olasılığıdır. C3 glomerülopatisi ışık mikroskopisi bulguları olarak mebranoproliferatif tipte histolojik bulgular gösterir fakat immünfloresan incelemede sadece kompleman birikimi izlenmesi ve immünglobulin birikimi olmaması ile idiopatik immünkompleks MPGN'den ayrılır. Çeşitli bakteriyel ya da viral enfeksiyonlara ve otoimmün bozukluklara sekonder MPGN tiplerinde kompleman birikiminin yanında genellikle bir veya birkaç immünglobulin de birikir ve hatta full house paterni izlenebilir (18). Post-enfeksiyöz glomerülofritlerde en sık görülen ajanlar stafilokok ve streptokoklar olup en sık görülen histolojik lezyonlar diffüz proliferatif ve eksudatif glomerülofritlerdir (19). İmmünfloresan incelemede mezangial ve kapiller duvarda C3 ile %100'lere varan pozitiflik gözlemlenebilir ve en sık boyanan immünglobulin %65 ile Ig-G'dir. Diğer immünglobülinler de vakaların ortalama %44'ünde pozitif olabilmektedir (19). Tüberküloz enfeksiyonu ise klasik olarak böbrekleri 3 ana şekilde tutar; bunlar böbreğin direkt tüberküloz etkeni tarafından invazyonu, üriner sistem enfeksiyonu ve sekonder amiloidoz şeklinde sayılabilir (20). Bunların dışında literatürde sık olmasa da pulmoner tüberküloz ilişkili glomerülofrit tabloları da bildirilmiştir (21-31). Membranöz GN, MPGN, Ig-A nefropatisi, Kresantik nefrit ve diffüz proliferatif nefrit şeklinde histolojik bulgularla birlikte dokuda genellikle Ig-G, M, A ve kompleman birikimi tespit edilmektedir. Tablo 1'de literatürde tüberküloz enfeksiyonu ilişkili glomerüler hastalık tablosu gelişen hastaların klinik ve patolojik özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Literatür taramasında tüberküloz ilişkili glomerüler tutulum rapor edilen vakalar ve özellikleri.

Yazar	Yıl	Tutulmuş şekli	Serum kompleman düzeyleri	Işık mikroskopi Bulgusu	IF bulgusu
Rodríguez-García JL (21)	1990	Pulmoner (tedavi sonrası)	Normal	Membranöz GN	?
Sopena B (22)	1991	Pulmoner	C3 düşük C4 normal	Kresentik GN	C3
Wen YK (23)	2009	Dissemine TBC	?	Diffüz proliferatif-Kresentik	?
Yuan Q (24)	2010	Lomber	Normal	Membranöz	Granüler Mezangial IgG ve C3
Hsieh YP (25)	2012	Pulmoner	Normal	Kresentik GN	Lineer Ig G
Solak Y (26)	2013	Pulmoner		Kresentik GN	Lineer Ig G
Kanaji N (27)	2013	(NonTüberküloz mikobakteri)	?	Membranöz GN	Bazal membran Ig G, A, M
Waikhom R (28)	2014	Pulmoner	Normal	MPGN-Kresentik	Ig G ve C3
Shang MH (29)	2016	Pulmoner	?	Membranöz GN	Kapiller ve mezangial IgG ve C3, kappa, lambda
Samuel G (30)	2017	Pulmoner	?	MPGN-Kresentik	Kapiller ve mezangial Ig G, A, C1q, C3, Kappa, Lambda
Oxlant JO (31)	2018	Pulmoner	Normal	Kresentik GN	Negatif
Malhotra KP (32)	2019	Pulmoner	?	Membranöz GN	Ig G ve C3

Bizim hastamızda sadece C3 tespit edilmiş başka hiçbir immünglobulin boyanmamıştır. Tedavi öncesi akciğer grafisinde anormal bulgu saptanmamıştır. Çinde yapılan retrospektif bir çalışmada (33) Tüberküloz ilişkili glomerülonefrit olan olguların sadece yarısında Tüberküloz öyküsü olduğu ve %60'ında anormal akciğer görüntüleme bulgusu ve tüberkülin cilt testi pozitifliği olduğu gösterilmiştir. Bu rakamlar immünsupresif tedavi başlanmadan önce akciğer grafisi, saflaştırılmış protein türevi (PPD) testi ve öykü ile vakaların büyük kısmını tanıma imkanı olabileceğini göstermekle birlikte en az %40 hastada Tüberküloz düşündürecek bulgu olmayabileceğini de akılda tutmak gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle tüberküloz ilişkili glomerülonefrit tabloları bazen yanlışlıkla primer glomerülonefrit olarak tanı alıyor olabilirler. Hatta bu hastaların bazıları kortikosteroid veya immünsupresif tedaviler almakta ve bu da hastalık seyrini olumsuz etkileyip hayatı tehdit edecek düzeye getirebilmektedir.

Monoklonal gammopatiye sekonder MPGN'lerde ise kappa ya da lamda'dan birisi olmak üzere (her ikisi değil) hafif zincir birikimi görülür (18). Ancak hastamızda serum protein elektroforezi normal bulunmuş, diğer sekonder sebepler ekarte edilmiş ve patolojik incelemede monoklonal hafif zincir birikimi veya immünglobulin bulunmamıştır. İstisnai olarak monoklo-

nal gammopatilerle bağlı MPGN'lerde dokuda immünglobulinler standart immünfloresan tekniklerle boyanma göstermeyip sadece C3 birikimi görülebilmektedir (18). Bu hastalar sıklıkla C3 nefriti şeklinde yanlış tanı alabilmektedir. Laresen ve ark. (34) 2011-15 yılları arasında tanı alan 41 hastada frozen immünfloresan mikroskopi yöntemine göre parafin bloklara gömülen dokuda pronaze ile muamele sonrası özellikle Ig-G ve kappa hafif zincirin boyanma yüzdesinin %15'den %100'e, boyanma şiddetinin ise 0,8+'den 2,9+'e çıktığını göstermişlerdir. Bu teknik özellikle yeterli kortikal örnekleme yapılamayan hastalarda bir kurtarma tekniği olarak kullanılsa da belki de rutin incelemede immünglobulin saptanamayan tüm olgularda yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak glomerülonefritlerin hem immünsupresif tedavilerine başlamadan önce hem de sekonder sebeplerin araştırılması sırasında, tüberküloz enfeksiyonunun da rutin olarak araştırılması ve immünsupresif tedavi öncesinde ekarte edilmesi gerekmektedir. Bu araştırma sırasında dokuda immünglobulin varlığı saptanamayan olgularda mümkünse parafin bloklara gömülen dokuda pronaz ile muamele edilerek maskelenmiş immünglobulin varlığının gösterilmeye çalışılması altta yatan muhtemel bir monoklonal gammopatinin saptanması ve doğru tanı açısından hayati öneme sahiptir.

**KAYNAKLAR**

1. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012; 366: 1119-31.
2. Appel GB, Cook HT, Hageman G et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol* 2005; 1392-403.
3. Kawasaki Y, Kanno S, Ono A et al. Differences in clinical findings, pathology, and outcomes between C3 glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 1091-9.
4. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91: 539-51.
5. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019; 95: 281-95.
6. Nester CM, Smith RJ. Treatment options for C3 glomerulopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 231-7.
7. Krmar R, Holtbäck U, Linné T et al. Acute renal failure in dense deposit disease: complete recovery after combination therapy with immunosuppressant and plasma exchange. *Clin Nephrol* 2011; 75: 4-10.
8. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 1163-5.
9. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Thorax* 2005; 60: 800-5.
10. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36: 1185-206.
11. Cattran DC, Feehally J, Cook HT et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl* 2012; 2: 139-274.
12. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019; 95: 268-80.
13. Jefferson JA. Complications of immunosuppression in glomerular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1264-1275.
14. Macauley P, Rapp M, Park S et al. Miliary tuberculosis presenting with meningitis in a patient treated with mycophenolate for lupus nephritis: Challenges in diagnosis and review of the literature. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2018; 6: 2324709618770226.
15. Waiser J, Schötschel R, Budde K, Neumayer HH. Reactivation of tuberculosis after conversion from azathioprine to mycophenolate mofetil 16 years after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: E12. Doi: 10.1016/s0272-6386(00)70224-1.
16. Mercadal L, Foltz V, Isnard-Bagnis C, Ourahma S, Deray G. Tuberculosis after conversion from azathioprine to mycophenolate mofetil in a long-term renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2005; 37: 4241-3.
17. Atasever A, Bacakoglu F, Toz H et al. Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 797-802. Doi: 10.1093/ndt/gfh691.
18. Fervenza FC, Sethi S. Membranoproliferative glomerulonephritis: Classification, clinical features, and diagnosis. UpToDate 2021 Apr (Cited 2021 May 7). Available from: <https://www.uptodate.com/contents/membranoproliferative-glomerulonephritis-classification-clinical-features-and-diagnosis>.
19. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Said SM, Valeri AM, D'Agati VD. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 21-32.
20. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1307-14.
21. Rodríguez-García JL, Fraile G, Mampaso F, Teruel JL. Pulmonary tuberculosis associated with membranous nephropathy. *Nephron* 1990; 55: 218-9. Doi: 10.1159/000185957.
22. Sopena B, Sobrado J, Javier Pérez A et al. Rapidly progressive glomerulonephritis and pulmonary tuberculosis. *Nephron* 1991; 57: 251-2. Doi: 10.1159/000186268.
23. Wen YK, Chen ML. Crescentic glomerulonephritis associated with miliary tuberculosis. *Clin Nephrol* 2009; 71: 310-3. Doi: 10.5414/cnp71310.
24. Yuan Q, Sun L, Feng J et al. Lumbar tuberculosis associated with membranous nephropathy and interstitial nephritis. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2303-6. Doi: 10.1128/JCM.02302-09.
25. Hsieh YP, Wen YK. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis with subsequent pulmonary hemorrhage in the course of pulmonary tuberculosis. *Ren Fail* 2012; 34: 1177-80. Doi: 10.3109/0886022X.2012.717489.

26. Solak Y, Gaipov A, Anil M et al. Glomerulonephritis associated with tuberculosis: a case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2013; 29: 337-42. Doi: 10.1016/j.kjms.2012.10.008.
27. Kanaji N, Kushida Y, Bandoh S et al. Membranous glomerulonephritis associated with *Mycobacterium shimoidei* pulmonary infection. *Am J Case Rep* 2013; 14: 543-7. Doi: 10.12659/AJCR.889684.
28. Waikhom R, Sarkar D, Bennikal M, Pandey R. Rapidly progressive glomerulonephritis in tuberculosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25: 872-5. Doi: 10.4103/1319-2442.135187.
29. Shang MH, Zhu N, Hao J et al. Membranous Nephropathy Associated with Tuberculosis. *Chin Med J* 2016; 129: 622-3. Doi: 10.4103/0366-6999.176986.
30. Samuel G, Storey D, Singh D, Zhou XJ. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to disseminated tuberculosis after withdrawal of adalimumab. *Am j Respir Crit Care Med* 2017; 195:A7168.
31. Oxley Oxland J, Ensor J, Freercks R. Tuberculosis and pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr2017221948. Doi: 10.1136/bcr-2017-221948.
32. Malhotra KP, Chandra A, Rao N, Shukla S, Gupta A. Tuberculosis as a microbiologically proven etiology of membranous nephropathy and interstitial nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2019; 30: 1447-1449. Doi: 10.4103/1319-2442.275491.
33. Sun L, Yuan Q, Feng J et al. Be alert to tuberculosis-mediated glomerulonephritis: a retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 775-9. Doi: 10.1007/s10096-011-1374-z.
34. Larsen CP, Boils CL, Cossey LN, Sharma SG, Walker PD. Clinicopathologic features of membranous-like glomerulopathy with masked ıgg kappa deposits. *Kidney Int Rep* 2016; 1: 299-305. Doi: 10.1016/j.ekir.2016.08.012.