T. C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Hematopoetik Hastalıklarla İlişkili Monoklonal İmmunoglobulin Birikimli Böbrek Hastalıklarının Klinikopatolojik Korelasyonu

Dr. Zehranur KİKİ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2026

T. C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Hematopoetik Hastalıklarla İlişkili Monoklonal İmmunoglobulin Birikimli Böbrek Hastalıklarının Klinikopatolojik Korelasyonu

Dr. Zehranur KİKİ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Meral ÜNER

ANKARA

2026

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin her anını benim için keyifli, öğretici hale getiren ve her aşamayı benim için kolaylaştıran çok sevgili tez danışmanlarım Dr. Öğretim Üyesi Meral Üner ve Prof. Dr. Emine Arzu Ayhan'a,

Arşivden preparatların teminini sağlayan Lokman Kaleli ve Rahime Güven Çiçek'e,

Çalışmanın istatistiksel analizlerini yapan Dr. Öğretim Üyesi Osman Dağ'a,

Klinik katkılarından dolayı Dr. Öğretim Üyesi Hacı Hasan Yeter'e,

Asistanlık dönemim boyunca beni eğiten, büyüten ve olgunlaştıran Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Bu süreci benimle paylaşan asistan arkadaşlarıma,

içtenlikle teşekkür ederim.

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (TTU-2025-21200; Proje ID: 21200).

ÖZET

Kiki Z., "Hematopoetik Hastalıklarla İlişkili Monoklonal İmmunoglobulin Birikimli Böbrek Hastalıklarının Klinikopatolojik Korelasyonu", Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2026. Monoklonal immünglobulin/paraprotein birikimi ile ilişkili böbrek hastalıkları heterojen bir gruptur ve tanı ile tedavi kararları özellikle MGRS spektrumunda güçlük gösterebilir. Bu çalışmada, arşivimizdeki monoklonal gammopati ilişkili renal lezyonların morfolojik spektrumunu tanımlamak, immünfloresanda saptanan kompleman birikiminin (özellikle C3) tanı paternleri ve klinik seyirle ilişkisini değerlendirmek ve tedavi yaklaşımına olası katkısını araştırmak amaçlandı. 2014–2024 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden seçilen 102 hastaya ait 104 böbrek iğne biyopsisi retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. H&E ve histokimyasal boyalar ile immünfloresan (IgG/IgA/IgM, C3, C1q, kappa/lambda) gözden geçirildi; klinik veriler hastane sisteminden elde edildi ve istatistiksel analizlerde uygun testler kullanıldı. Tanı paternleri içinde en sık PGNMIg (n=35, %33,7), ardından hafif zincir amiloidoz (n=25, %24) izlendi. Kompleman birikimi 104 biyopsinin 46'sında (%44,2) saptandı ve en sık PGNMIg (%71,4) ile MIDD (%53,3) olgularında görüldü; hafif zincir amiloidozda daha düşük sıklıktaydı (%16). Tedavi–seyir ilişkisi C3 varlığına göre ayrıştı: C3 birikimi olmayan grupta (n=26) progresif seyir klasik immünsüpresif/immünmodülatör tedavi alanlarda %83,3 iken klona yönelik tedavi alanlarda %20,0 idi ve fark anlamlıydı (Mann–Whitney U p=0,018). C3 birikimi olan grupta (n=29) klona yönelik tedavi veya klasik immünsüpresif/immünmodülatör tedavi alanlar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,582). Monoklonal gammopati ilişkili böbrek hastalıklarında kompleman birikimi sık görülmekte ve özellikle PGNMIg/MIDD gibi paternlerle ilişkili görünmektedir. Bu seride klona yönelik tedavinin böbrek fonksiyon kaybı hızını yavaşlatıcı etkisi esas olarak C3 birikimi olmayan hastalarda belirgindir. Bu bulgular, tedavi stratejisi belirlenirken renal biyopside C3 birikimi durumunun dikkate alınmasının yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kompleman C3, İmmünfloresan, Glomerülonefrit, Paraproteinemiler, Amiloidoz

ABSTRACT

Kiki Z., "Clinicopathological Correlation of Renal Diseases with Monoclonal Immunoglobulin Deposition Associated with Hematopoietic Disorders," Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, Residency Thesis, Ankara, 2026. Renal diseases associated with monoclonal immunoglobulin/paraprotein deposition are heterogeneous, and diagnostic classification and treatment decisions—particularly within the MGRS spectrum—can be challenging. This study aimed to characterize the morphologic spectrum of monoclonal gammopathy–associated renal lesions, evaluate the relationship between complement deposition on immunofluorescence (especially C3) and diagnostic patterns/clinical course, and explore its potential contribution to treatment strategy. A total of 104 kidney needle biopsies from 102 patients (2014–2024) were retrospectively reviewed; histology/histochemistry and immunofluorescence (IgG/IgA/IgM, C3, C1q, kappa/lambda) were re-evaluated, clinical data were retrieved, and appropriate statistical tests were used. The most frequent diagnostic pattern was PGNMIg (n=35, 33.7%). Complement deposition was identified in 46 of 104 biopsies (44.2%) and was most frequent in PGNMIg (71.4%) and MIDD (53.3%), while less common in light chain amyloidosis (16%). The association between treatment and renal course differed by C3 status: among C3-negative cases (n=26), progressive course was observed in 83.3% of patients treated with classical immunosuppressive/immunomodulatory agents versus 20.0% of patients treated with clone-directed therapy, with a significant difference (Mann–Whitney U p=0.018). In contrast, no significant difference was found in the C3-positive group (n=29; p=0.582). Overall, C3 deposition appears enriched in specific patterns (PGNMIg, MIDD) and, in this cohort, the benefit of clone-directed therapy on renal functional decline was mainly evident in C3-negative cases, suggesting C3 status may help individualize treatment strategies.

Keywords: Complement C3, Immunofluorescence, Glomerulonephritis, Paraproteinemias, Amyloidosis

İÇİNDEKİLER

ÖZET iv
ABSTRACT v
KISALTMALAR ix
ŞEKİLLER xi
TABLOLAR xiii
RESİMLER xv
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 Monoklonal Gammopatiler 3
2.2 Böbrek Tutulumu İle Giden Monoklonal Gammopatiler 4
2.3 Etiyoloji 5
2.4 MGRS Patogenez ve Böbrek Hasarı 6
2.5 MGRS ile İlişkili Renal Morfolojik Tablolar 7
2.5.1 Sık Görülen Morfolojik Alt Tipler 8
2.5.2 Glomerüler Patoloji Paternleri 8
2.5.3 Tübüler Patoloji Paternleri 9
2.5.4 Vasküler Patoloji Paternleri 9
2.5.5 İnterstisyel Patoloji Paternleri 9
2.6 MGRS ve Kompleman İlişkisi 11
2.7 Tanı Yöntemleri 14
2.8 Mevcut Tedavi Yaklaşımları 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1 Olguların Seçimi 19
3.2 İstatistiksel Analiz Yöntemleri 19
3.3 Çalışma Değişkenlerinin Tanımlanması 20
4. BULGULAR 21
4.1. Çalışma Grubu ve Demografik Özellikler 21
4.2. Hematolojik Bulgular 21
4.2.1 Hematolojik Hastalık Verileri ve Tanılar 21
4.2.2 Hematolojik Tanı Kriterlerini Sağlama Durumuna Göre Tedavi Dağılımı 22

4.2.3 Kemik İliği Biyopsisi Bulguları 22
4.2.4 Laboratuvar Bulguları ve Monoklonal Gammopati Profili 24
4.3 Böbrek Biyopsisi Bulguları 26
4.3.1 Tanı Paternlerinin Dağılımı 26
4.3.2 Tutulum Lokalizasyonunun Dağılımı 34
4.3.3 Doku Monoklonalitesi ve IF Bulguları 35
4.3.4 Hafif Zincir Amiloidozisli Vakaların Özellikleri 38
4.3.5 Monoklonal Gammopatili Biyopsilerde İmmunfloresanda Kompleman Komponentlerinin Birikimi 39
4.3.6 Monoklonal Gammopati Varlığını Destekleyen Laboratuvar Bulgusu Olmayan Hastalar 47
4.3.7 Özel Olgular 50
4.4 Temel Korelasyon Analizleri 52
4.4.1 Tanı Paternlerinin Tutulum Lokalizasyonu ile İlişkisi 52
4.4.2. İmmünfloresan Bulgular ile Böbrek Tutulum Paterni Arasındaki İlişki ... 53
4.4.3 Hematolojik Veriler ile Böbrek Tanı Paterni Arasındaki İlişki 61
4.4.4 Hematolojik Veri ile Doku Monoklonalitesi Arasındaki İlişki 66
4.4.5 Kemik İliği Bulguları ile Böbrek Tanı Paterni Arasındaki İlişki 67
4.4.6 Monoklonal Bant Miktarının Böbrek Tanı Paterni ile İlişkisi 74
4.4.7 Tanı Paternlerine Göre Renal Prognoz Karşılaştırması 75
4.4.8 Kompleman Birikiminin Korelasyonları 79
5. TARTIŞMA 92
5.1. Çalışmanın Temel Amacı ve Ana Bulguların Özeti 92
5.2. Demografik Özellikler ve Hematolojik Sınıflama 93
5.3 Tanı Paternlerinin Dağılımı ve Hematolojik Spektrumla İlişkisi 94
5.4 Böbrek Tutulum Lokalizasyonları ve Klinik Yansımaları 95
5.5 Kompleman Birikiminin Sıklığı; Hematolojik Neoplazi Kriterlerini Sağlama Durumu, Paternler ve Monoklonalite ile İlişkisi 96
5.6 Laboratuvar Bulgusu Olmayan Hastalar 98
5.7 Hafif Zincir Tipi, Hematolojik Neoplazi Tanı Kriterlerini Karşılama Durumu ve Kompleman Birikimi 99
5.8 Tedavi Yanıtının Heterojenitesi ve C3 Birikiminin Modüle Edici Rolü 100
5.9 Çalışmanın Güçlü Yönleri, Sınırlılıkları ve Gelecek Çalışmalar 102

6. SONUÇ ve ÖNERİLER 104
KAYNAKLAR 106

KISALTMALAR

AKI: Akut böbrek hasarı

C3G: Monoklonal gammopati ile ilişkili C3 glomerülopatisi

CIN: Kristalglobulin kaynaklı nefropati

CSH: Kristal birikimli histiyositoz

CryoGN: Kriyoglobulinemik glomerülonefrit

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

FGN: Fibriler glomerülonefrit

FISH: Floresan *in situ* hibridizasyon

HCDD: Ağır zincir birikim hastalığı

IFE: İmmünfiksasyon elektroforezi

IFTA: İnterstisyel fibrozis ve tübüler atrofi

ITGN: Monoklonal immünotaktoid glomerülonefrit

JMS: Jones metenamin gümüş boyası

Kİ: Kemik iliği

KLL: Kronik lenfositik lösemi

LCDD: Hafif zincir birikim hastalığı

LCPT: Hafif zincir proksimal tübülopatisi

LPL: Lenfoplazmasitik lenfoma

MAC: Membran atak kompleksi

MBL: Monoklonal B hücreli lenfositoz

MGCS: Klinik önemi olan monoklonal gammopati *(Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance)*

MGRS: Renal önemi olan monoklonal gammopati *(Monoclonal Gammopathy of Renal Significance)*

MGUS: Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati *(Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)*

MIg: Monoklonal immünoglobulin

MIDD: Monoklonal immünoglobulin birikim hastalığı

MM: Multipl miyelom

MTC: Masson trikrom boyası

PAMS: Periodik asit–metenamin gümüş boyası

PAS: Periodik asit–Schiff boyası

PGNMID: Monoklonal immünoglobulin birikimli proliferatif glomerülonefrit

PT: Proksimal tübülopati

sFLC: Serum serbest hafif zincir analizi

SMM: Smoldering multipl miyelom

SPEP: Serum protein elektroforezi

SWM: Smoldering Waldenström makroglobulinemisi

TI: Tübülointerstisyel alan

TMA: Monoklonal gammopati ile ilişkili trombotik mikroanjiyopati

UPEP: İdrar protein elektroforezi

WM: Waldenström makroglobulinemisi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Kompleman Yolakları ve Seçilmiş Tedavi Hedefleri 7

Şekil 2.2 Monoklonal İmmünoglobulinlerin Böbrekte Oluşturduğu Hasar Mekanizmaları ve Tutulum Alanları 10

Şekil 4.1 Hematolojik Hastalık Verileri Değerlendirilen Olguların Tanısal Dağılımı (n=81) 22

Şekil 4.2 Kemik İliği Plazma Hücre Monoklonalitesinin Dağılımı (n=42). 23

Şekil 4.3 Kemik İliği Biyopsisinde Saptanan Plazma Hücre Oranlarının Dağılımı (n=60). 24

Şekil 4.4 Serum Protein Elektroforezi Monoklonalite Bulguları 25

Şekil 4.5 İdrar Protein Elektroforezi Monoklonalite Bulguları 26

Şekil 4.6. Böbrek Biyopsisi Tanı Patern Dağılımı (n=104) 27

Şekil 4.7 Tanı Paternlerine Göre Proliferatif ve Non-proliferatif Olgu Sayılarının Dağılımı (n=104) 29

Şekil 4.8 Doku Monoklonalitesinin Ayrıntılı İmmünofenotipik Dağılımı (n=104) ... 35

Şekil 4.9 Doku Monoklonalitesinin Ayrıntılı İmmünofenotipik Dağılımı (n=104) ... 36

Şekil 4.10.Kompleman Birikim Dağılımı (n=104) 39

Şekil 4.11. Doku Monoklonalitesi ile Kompleman Birikimi Arasındaki İlişki 40

Şekil 4.12. İmmünfloresan Hafif Zincir Tipi ile Kompleman Birikimi Arasındaki İlişki 41

Şekil 4.13. Böbrek Biyopsisi Tanı Paternlerine Göre Kompleman Aktivasyon Sıklığı (n=104) 43

Şekil 4.14. C3 Birikiminin Proliferatif ve Non-proliferatif Paterne Göre Dağılımı (n=104) 44

Şekil 4.15. Kompleman Birikimi ile Hafif Zincir Amiloid Birikimi Arasındaki İlişki (n=104) 46

Şekil 4.16. Monoklonal Gammopati Varlığını Destekleyen Laboratuvar Bulgusu Olmayan Hastalarda Böbrek Biyopsisi Tanı Paternlerine Göre Kompleman Aktivasyon Sıklığı 49

Şekil 4.17. Tanı Paternleri ile Doku Monoklonalitesi Arasındaki İlişki (n=104) 55

Şekil 4.18. İmmünfloresan Hafif Zincir Tipinin Tanı Paternlerine Göre Dağılımı 56

Şekil 4.19. İmmünfloresan Hafif Zincir Tipinin Böbrek Lokasyonuna Göre Dağılımı 60

Şekil 4.20. İmmünfloresan Hafif Zincir Tipinin Sadeleştirilmiş Böbrek Lokasyonuna Göre Dağılımı 60

Şekil 4.21. Hematolojik Hastalık Tipi ile Böbrek Tanı Paterni Arasındaki İlişki (n=83) 62

Şekil 4.22. Hematolojik Hastalık Verisi ile Böbrek Tanı Paterni Arasındaki İlişki (n=83) 64

Şekil 4.23. Proliferatif/non-proliferatif Patern ile Hematolojik Neoplazi Tanı Kriterlerini Sağlama Arasındaki İlişki (n=83) 65

Şekil 4.24. Hematolojik Veri ile Doku Monoklonalitesi Arasındaki İlişki (n=83) ... 67

Şekil 4.25. Böbrek Tanılarının Kemik İliği Monoklonalite Tiplerine Göre Dağılımı (n=43)..... 69

Şekil 4.26. Kemik İliği Plazma Hücre Oranının Böbrek Tanı Paterni ile İlişkisi..... 73

Şekil 4.27. Monoklonal Bant Miktarının Böbrek Tanı Paterni ile İlişkisi..... 74

Şekil 4.28. Proliferatif ve Non-proliferatif Paternlerde Monoklonal Bant Miktarının Dağılımı (Mann-Whitney U test, p=0.052)..... 75

Şekil 4.29. Tedavi Durumuna Göre Tanı Paternlerinde Progresyon (Slope_grup) Dağılımı 76

Şekil 4.30. Tedavi Süresine Göre Tanı Paternlerinde Progresyon (Slope_grup) Dağılımı 77

Şekil 4.31. Tedavi Durumuna Göre IFTA Dağılımları..... 77

Şekil 4.32 . IFTA Oranına Göre Progresyon (Slope_grup) Dağılımı 78

Şekil 4.33. İmmünfloresanda Hafif Zincir Tipi ile Progresyon Arasındaki İlişki (n=104)..... 78

Şekil 4.34. Hematolojik Hastalık Öyküsüne Göre Böbrek Lokasyonlarında Kompleman Birikiminin Dağılımı..... 83

Şekil 4.35. Hedefe Yönelik Tedavi Durumuna göre eGFR Slope Değerleri..... 85

Şekil 4.36. Tüm Hastalarda Hedefe Yönelik Tedavi ve Hastalık Seyri İlişkisi..... 86

Şekil 4.37. Hastalık Seyri (Slope) ve Tedavi Etkileşiminin C3'e Göre Dağılımı..... 87

Şekil 4.38. Hastalık Seyri (GFR_Slope) ve Hedefe Yönelik Tedavi Etkileşiminin C3'e Göre Dağılımı 89

Şekil 4.39. MGRS Tanılı Hastalarda Hastalık Seyri (Slope) ve Tedavi Etkileşiminin C3'e Göre Dağılımı 90

Şekil 4.40. MGRS Olgularında Tanı Paternlerine ve C3 Birikimine Göre eGFR Slope Grubu Dağılımı 91

TABLOLAR

Tablo 4.1 Hematolojik Hastalık Verileri Değerlendirilen Olguların Tanısal Dağılımı (n=81) 21
Tablo 4.2 Böbrek Biyopsisi Örneklerinin Tanı Patern Dağılımı (n=104) 27
Tablo 4.3 Böbrek Biyopsisi Örneklerinin Ayrıntılı Tanı Patern Dağılımı (n=104) ... 28
Tablo 4.4 Böbrek Biyopsisinde Tutulum Lokalizasyonunun Dağılımı (n=104) 34
Tablo 4.5. Doku Monoklonalitesinin Gruplandırılmış Dağılımı (n=104) 37
Tablo 4.6. Monoklonal Birikimlerde Hafif Zincir Tipi (Kappa/Lambda) Dağılımı ... 37
Tablo 4.7.Böbrek Biyopsisinde Amiloid Varlığı (n=104) 38
Tablo 4.8. Hafif Zincir Amiloid Birikimlerinin Renal Kompartmanlara Göre Dağılımı 38
Tablo 4.9. Kompleman Birikim Dağılımı (n=104) 39
Tablo 4.10. İmmünfloresanHafif Zincir Tipi ile Kompleman Birikimi Arasındaki İlişki 41
Tablo 4.11. Böbrek Biyopsisi Tanı Paternlerine Göre Kompleman Aktivasyon Sıklığı (n=104) 42
Tablo 4.12. Tanı Paterninin Proliferatif/ Non-proliferatif Özelliklerine Göre Kompleman Birikim Dağılımı 44
Tablo 4.13. Böbrek Tutulum Lokalizasyonuna Göre Kompleman Aktivasyon Sıklığı (n=104) 45
Tablo 4.14. Kompleman Birikimi ile Hafif Zincir Amiloid Birikimi Arasındaki İlişki (n=104) 46
Tablo 4.15 Laboratuvar Bulgusu Olmayan Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri (n=20) 48
Tablo 4.16. Tanı Paternlerinin Tutulum Lokalizasyonu ile İlişkisi (n=104) 53
Tablo 4.17. Tanı Paternleri ile Doku Monoklonalitesi Arasındaki İlişki (n=104) 54
Tablo 4.18. İmmünfloresan Hafif Zincir Tipinin Tanı Paternlerine Göre Dağılımı (n=104) 56
Tablo 4.19. Tanı Paterninin Proliferatif/Non-proliferatif Olmasına Göre IF Hafif Zincir Dağılımı 57
Tablo 4.20. İmmünfloresan Hafif Zincir Tipinin Böbrek Lokasyonuna Göre Dağılımı 59
Tablo 4.21. Hematolojik Veriler ile Böbrek Tanı Paterni Arasındaki İlişki (n=83) ... 61
Tablo 4.22. Hematolojik Veriler ile Böbrek Tanı Paterninin Proliferatif/Non-Proliferatif Olması Arasındaki İlişki (n=83) 62

Tablo 4.23. Hematolojik Neoplazi Kriterlerini Sağlama Durumu ile Böbrek Tanı Paterni Arasındaki İlişki (n=83)..... 63

Tablo 4.24. Proliferatif/Non-proliferatif Patern ile Hematolojik Neoplazi Tanı Kriterlerini Sağlama Arasındaki İlişki (n=83) 65

Tablo 4.25. Hematolojik Veri ile Doku Monoklonalitesi Arasındaki İlişki (n=83) ... 66

Tablo 4.26. Kemik İliği Plazma Hücre Monotipisi ile Böbrek Tanı Paterni Arasındaki İlişki (n=43) 68

Tablo 4.27. Kemik İliği Plazma Hücre Oranının Hematolojik Tanı ve Böbrek Tutulum Paterni ile İlişkisi (n=61)..... 70

Tablo 4.28. Kemik İliği Plazma Hücre Oranının Hematolojik Tanı ve Böbrek Tanı Paterni ile İlişkisi (n=61) 72

Tablo 4.29. Kemik İliği Plazma Monotipisinin Tanı Paterninin Proliferatif/Non Proliferatif Olması İle İlişkisi 73

Tablo 4.30. Hematolojik Neoplazi Kriterlerini Sağlama Durumu ile Kompleman Birikim İlişkisi 80

Tablo 4.31. Hematolojik Hastalık Tipi ile Kompleman Birikim İlişkisi (n=83) 80

Tablo 4.32. Hematolojik Neoplazi Kriterlerini Sağlama Durumu Göre Böbrek Lokasyonlarında Kompleman Birikiminin Dağılımı 82

Tablo 4.33. Kompleman Birikimi Durumuna Göre IFTA Şiddeti ve Hedefe Yönelik Tedavi Alımı Dağılımı..... 84

Tablo 4.34. C3 Birikimi Varlığına Göre Hedefe Yönelik Tedavinin Hastalık Seyrine Etkisinin Stratifiye Analizi 88

RESİMLER

Resim 4.1. PGNMID'de proliferatif glomerülonefrit paterni ve monoklonal immünoglobulin depozitleri. 30
Resim 4.2. Kresentik glomerülonefrit morfolojisi 30
Resim 4.3. Hafif Zincir Amiloidozis Bulguları 31
Resim 4.4. Kast Nefropatisi Bulguları 32
Resim 4.5. Proksimal Tübülopati Bulguları 33
Resim 4.6. İntrakapiller Histiosit Birikimi ve Monoklonal IgM Depozitleri 51

1. GİRİŞ

Önemi bilinmeyen monoklonal gammopatiler, klonal plazma hücreleri veya B hücrelerinden kaynaklanan ve dolaşıma monoklonal immünoglobulin ya da immünoglobulin komponenti salınımıyla karakterize edilen heterojen bir hastalık grubunu oluşturur. Bu protein ürünleri bazı hastalarda yalnızca serumda veya idrarda tespit edilebilip klinik olarak sessiz seyrederken; bazı durumlarda doğrudan organ hasarına neden olarak patolojik bulgularla kendini gösterebilir. Bu durum, son yıllarda "klinik önemi olan monoklonal gammopati" (Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS) kavramının literatürde tanımlanmasına zemin hazırlamıştır. Bu grubun böbrek hasarı ile karakterize alt grubu "renal önemi olan monoklonal gammopati" (MGRS, monoclonal gammopathy of renal significance) olarak adlandırılmakta olup "MGCS" antitesinin tanımlanmasında öncülük eden alt grubudur. MGRS, nefrotoksik monoklonal immünoglobülin/paraprotein üreten, ivedi olarak tedavi gerektirmeyen, plazma hücreli ve daha nadiren lenfoplazmasitik/B-hücreli klonal premalign proliferatif bozuklukları ifade eder (1).

MGRS ile ilişkili böbrek hastalıkları, morfolojik olarak oldukça geniş bir spektrumda prezente olabilmekte ve bu durum tanısal zorluklara neden olabilmektedir. Amiloid birikimleri, fibriller ve immünotaktoid glomerülonefritler, monoklonal immünoglobulin birikim hastalıkları, kriyoglobulinemi, kristalopati ve trombotik mikroanjiyopati gibi çeşitli histopatolojik formlar, klinik olarak proteinüri, hematüri, böbrek yetmezliği gibi değişken semptomlarla birlikte olabilir. Tanı çoğu zaman böbrek biyopsisine dayanmakla birlikte, klinikopatolojik korelasyonun kurulmasında zorluklar yaşanabilmektedir. Özellikle hematolojik klonun gösterilemediği durumlarda, hastalığın patogenezine dair destekleyici immünohistokimyasal bulguların eksikliği, tanı ve tedavi kararlarını güçleştirmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, MGRS patogenezinde yalnızca monoklonal protein birikiminin değil, aynı zamanda kompleman sisteminin aktivasyonunun da önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Kompleman sistemi; klasik, alternatif ve lektin olmak üzere üç temel yolak üzerinden aktive olmakta ve bu aktivasyon C3

birleşiminde sonlanarak terminal ürün olan C5b-9 kompleksinin oluşumuna neden olmaktadır. MGRS ile ilişkili bazı glomerülopatilerde bu terminal kompleman ürünlerinin dokuda biriktiği ve bu birikimin hastalık progresyonuyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, terminal kompleman kompleksi (C5b-9) gibi biyobelirteçlerin immünohistokimyasal olarak gösterilmesi, hem patogenezi daha iyi anlamaya hem de yeni tedavi hedeflerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir (2, 3).

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan 2014-2024 yılları arasında raporlanmış böbrek iğne biyopsilerinden hareketle, MGRS ile ilişkili böbrek hastalıklarının morfolojik ve klinik özelliklerini tanımlamayı, bu hastalıklarda kompleman sisteminin rolünü değerlendirmeyi, bu hasta grubunda tartışmalı olan tedavi sürecini yönlendirmeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Monoklonal Gammopatiler

Monoklonal gammopatiler, plazma hücreleri veya B lenfositlerinden türeyen tek bir klonun ürettiği immünoglobulin ya da immünoglobulin alt birimlerinin (ağır veya hafif zincir) serum veya idrarda tespit edilmesiyle karakterize edilen hematolojik bozukluklardır. Bu klonal ürünler genellikle monoklonal protein veya paraprotein olarak adlandırılır. Bazı durumlarda bu paraproteinler çeşitli organlara, özellikle böbreğe, toksik etki gösterebilirler.

Monoklonal gammopatiler geniş bir klinik spektrumda yer alır. Bu spektrumun en bilinen formu olan önemi bilinmeyen monoklonal gammopati (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – MGUS), monoklonal immünoglobulin/paraproteine ikincil organ hasarı yapmayan, serumdaki monoklonal immünoglobulin/paraproteinin < 30 g/l olduğu ve kemik iliğinde < 10% monoklonal plazma hücresinin izlendiği bir durumdur. MGUS genellikle asemptomatik seyreder ve yıllar boyunca stabil kalabilir. Ancak bazı olgularda, klinik ve laboratuvar özelliklerin progresif değişimiyle birlikte smoldering multiple myeloma (SMM), multiple myeloma (MM), smoldering Waldenström makroglobulinemi (WM), kronik lenfositik lösemi (KLL) veya lenfoplazmasitik lenfoma gibi düşük dereceli B hücreli lenfomalar ile karakterize malign hematolojik hastalıklara dönüşüm gelişebilir.

Bu tablolar çoğunlukla hematolojik progresyon temelinde sınıflandırılsa da, son yıllarda organ hasarına yol açabilen ancak hematolojik malignite kriterlerini karşılamayan monoklonal klonların da varlığı dikkat çekmiştir. Bu durum, literatürde "klinik önemi olan monoklonal gammopati" (Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS) kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. MGCS kapsamındaki sessiz klonların, doğrudan monoklonal immünoglobulin toksisitesi ya da dolaylı mekanizmalar aracılığıyla hedef organlarda hasara yol açtığı düşünülmektedir. Ancak mevcut tanı sınıflamalarının yetersizliği nedeniyle bu olgular sıklıkla MGUS olarak tanı almakta ve bu nedenle tedavisiz izlenmektedir. Organ hasarına rağmen tedavi kararı verilememesi, klinik pratikte göz ardı edilen ancak giderek daha fazla fark edilen bir sorun haline gelmiştir (4).

Monoklonal gammopatilerde saptanan paraproteinler, tüm immünoglobulini içerebildiği gibi yalnızca hafif zincir (kappa veya lambda) ya da nadiren sadece ağır zincir içerikli de olabilir. Bu proteinlerin fiziksel-kimyasal yapısı**,** çözünürlüğü ve katlanma özellikleri, hangi dokuya ve nasıl birikim göstereceğini belirler. Özellikle böbrekteki birikimler, glomerüler, tübüler, interstisyel veya vasküler hasarla sonuçlanabilir(1).

2.2 Böbrek Tutulumu İle Giden Monoklonal Gammopatiler

Böbrek tutulumu ile giden monoklonal gammopatiler, klonal hastalık için ivedi bir tedavi gerektirmeyen ve nefrotoksik monoklonal immünoglobülin/paraprotein üreten herhangi bir klonal plazma hücre hastalığı veya düşük dereceli B lenfoproliferatif hastalıkta eksprese olan, nefrotoksik bir monoklonal immünoglobulin/paraproteinin neden olduğu tüm böbrek hastalıklarını içeren geniş bir terimdir(1, 5).

Monoklonal gammopatilerin etyolojisinde düşük dereceli plazma hücre diskrazisi (MGUS), yavaş ve hafif şiddetli giden (smoldering) plazma hücre hastalığı, yavaş ve hafif şiddetli giden (smoldering) multiple myelom (6), yavaş ve hafif şiddetli giden (smoldering) Waldenström makroglobulinemisi, düşük dereceli veya erken evre klonik lenfositik lösemi, monoklonal B hücre lenfositozu, düşük dereceli B hücreli lenfomalar gibi antiteler yer almakta olup bazen hematopoietik etyoloji ortaya konmadan sadece böbrek tutulumu ile prezente olabilir (1). Tanı; serum ve idrarda protein elektroforezi, idrar incelemesi ve kemik iliği değerlendirmesi ile desteklenebilir. Monoklonal proteinlerin gösterilmesi ise böbrek biyopsisinde, özellikle immünfloresan mikroskopide kappa ve lambda hafif zincirlerinin değerlendirilmesiyle mümkündür. Yanı sıra kan veya kemik iliğinden akım sitometrisi yöntemiyle, sitogenetik ve FISH çalışmalarıyla veya immünoelektron mikroskopi ile konulabilir (7, 8).

Nefrotoksik nitelikte olan monoklonal paraproteinler böbreğin tek veya birden fazla kompartmanında (glomerüller, tübüller, damarlar veya interstisyum) birikim göstermekte olup böbrek iğne biyopsisinde çok geniş bir morfolojik spektrumda prezente olabilirler (9). Monoklonal gammopatilerin böbrek tutulumu, amiloid birikiminden hafif zincir depolanma hastalığına kadar [(fibriler glomerulonefrit

(FGN), monoklonal immünotaktoid glomerulonefrit (ITGN), monoklonal membranoproliferatif glomerulonefrit (PGNMID, ITGN), C3 glomerülopati, kryokristalglobulin glomerülopati (10), mezengioproliferatif glomerulonefrit (PGNMID, FGN, ITGN), akut tübüler hasar (LCPT), interstisyal amiloid birikimi (AL veya AH amiloid), damar lümeninde trombüs (TMA(11)), kristal yüklü histiyosit infiltrasyonu (CSH) vb] çok geniş bir spektrumdaki patern ve antiteleri içermekte olup altta yatan hematopoietik hastalık toplumdan topluma, yaş gruplarına ve genetik alt yapılara göre çeşitlilik gösterebilmektedir. Monoklonal gammopatinin böbrek bulgularının tedavisi ön planda altta yatan hastalığın tespiti ve ona yönelik tedavidir (7, 12).

2.3 Etiyoloji

Monoklonal gammopati ile ilişkili böbrek hastalıklarının etiyolojisi, temel olarak plazma hücreleri veya B lenfositlerinin klonal proliferasyonu sonucu ortaya çıkan monoklonal immünoglobulin üretimine dayanır. Bu klonal immünoglobulinler veya onların alt birimleri (hafif ya da ağır zincirler) bazı durumlarda dokularda toksik veya birikimsel etki göstererek organ hasarına neden olabilir. Bu durum, malignite kriterlerini karşılamayan ancak klinik olarak belirgin doku hasarına yol açabilen klonların varlığını tanımlar ve MGRS kavramının temelini oluşturur(1).

MGRS'ye neden olan klonlar çoğunlukla düşük dereceli veya erken evre hematolojik malignitelerle ilişkilidir. Bu klonların en sık görülen kaynakları arasında MGUS, SMM, SWM, KLL düşük dereceli formları ve yakın zamanda tanımlanmış olan monoklonal B hücreli lenfositoz (MBL) gibi durumlar yer alır. Ayrıca marjinal zon lenfoma, mantle hücreli lenfoma ve MALT lenfoma gibi düşük dereceli B hücreli non-Hodgkin lenfomalar da MGRS etiyolojisinde tanımlanmıştır(1).

Bu hastalıkların tümünde ortak mekanizma, çoğunlukla hafif zincir (kappa veya lambda) ve daha nadiren ağır zincir taşıyan nefrotoksik monoklonal proteinlerin glomerül, tübül, interstisyum veya damar duvarlarında birikmesidir. Birikim yeri ve immünoglobulinin yapısı, ortaya çıkan böbrek lezyonunun morfolojisini ve klinik seyrini belirler. Bu lezyonlar amiloid, organize veya organize olmayan depozitler, kristal formasyonları ya da kompleman aracılı glomerülopatiler şeklinde olabilir.

Özellikle MGUS, ileri yaş popülasyonunda sık görülmekte ve genellikle asemptomatik seyretmektedir. Ancak bazı bireylerde bu klonlar, monoklonal immünoglobulinlerin yapısal özellikleri nedeniyle böbrek dokusunda toksik birikim oluşturarak MGRS'ye yol açabilir. Bu nedenle MGUS tanısı, yalnızca malignite progresyonu açısından değil, olası organ hasarı riski açısından da dikkatle izlenmelidir.

Dikkat çeken bir diğer nokta ise bazı MGRS vakalarında hematolojik incelemeler ile saptanamayacak kadar küçük ve sessiz kalan klonların da böbrek hasarına neden olabilmesidir. Konvansiyonel hematopatolojik değerlendirme eşiklerinin altında kalan bu "küçük ama tehlikeli" plazma hücreli veya B hücreli klonlar, doku biyopsisinde ortaya konabilen monoklonal protein birikimleri ile kendini gösterebilir. Bu nedenle, klonal hastalık saptanamadığı durumlarda bile böbrek biyopsisindeki morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular, MGRS tanısını desteklemeye devam eder.

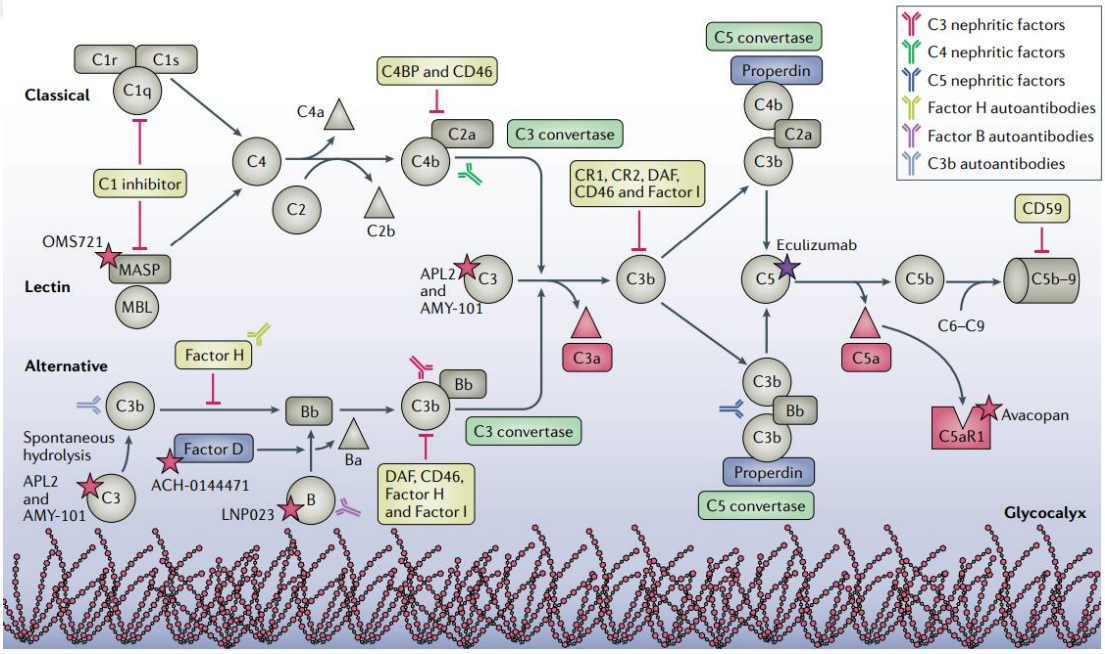
Sonuç olarak, MGRS etiyolojisi, ivedi tedavi gerektirmeyen klonal proliferasyonların neden olduğu immünoglobulin üretimine dayanmakta; bu klonların doğası, miktarı ve sentezledikleri proteinin biyofiziksel özellikleri, ortaya çıkan böbrek hastalığının tipini ve ciddiyetini belirlemektedir.

2.4 MGRS Patogenez ve Böbrek Hasarı

Monoklonal gammopati ile ilişkili böbrek hastalıklarında hasarın temel nedeni, plazma hücreleri veya B lenfositlerinden kaynaklanan klonların ürettiği immünoglobulin veya immünoglobulin alt birimlerinin (ağır veya hafif zincirler) böbrek dokusunda birikmesi ya da bu proteinlerin dolaylı olarak toksik etkiler göstermesidir. Her monoklonal protein nefrotoksik değildir; ancak belirli yapısal özellikler, çözünürlük bozuklukları veya anormal katlanma davranışları bu proteinlerin glomerüler kapiller duvarlarda, mezangial bölgelerde, tübül epitel hücrelerinde veya damar duvarlarında birikmesine neden olabilir. Ortaya çıkan birikimler hücre içi veya hücre dışı yerleşim gösterebilir ve amorf, organize (fibriller, mikrotübüler, kristal) ya da amorf yapıda olabilir.

Bu birikimlerin oluşturduğu lezyonların patogenezinde birkaç mekanizma öne çıkmaktadır. Örneğin, amiloid birikimleri ya da organize fibriller gibi ekstrasellüler depozitler doku mimarisini bozarak yapısal hasara yol açarken; kristallerin hücre içi birikimi (örneğin LCPT, CSH gibi) doğrudan hücre toksisitesiyle ilişkilidir (1).

Direk toksik etkinin yanında monoklonal proteinler indirekt etki ile kompleman aktivasyonu ve kompleman proteinlerinin birikimi ile böbrekte hasara neden olabilirler. Böbrek hasarı biriken monoklonal proteinin karakteristik özellikleri ile ilgilidir(7).



Şekil 2.1 Kompleman Yolakları ve Seçilmiş Tedavi Hedefleri

Klasik, lektin ve alternatif yolaklar üzerinden C3/C5 konvertaz oluşumu, C3a–C5a üretimi ve terminal yolakta C5b-9 oluşumu şematize edilmiştir. Ayrıca kompleman disregülasyonuna yol açabilen otoantikorlar/nefritik faktörler ve seçilmiş tedavi hedefleri (örn. C1 inhibitörü, MASP-2, Factor D/B, C3 inhibitörleri, C5 blokajı, C5aR antagonisti, CD59) gösterilmiştir (13).

2.5 MGRS ile İlişkili Renal Morfolojik Tablolar

Monoklonal immünoglobulinlerin neden olduğu böbrek hastalıkları, birden fazla morfolojik alt tipte prezentasyon gösterebilir. Bu alt tipler, birikimlerin böbrekteki yerleşimine ve fiziksel yapısına bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Çoğu MGRS alt tipinde birikimler monoklonal karakterlidir ve genellikle hafif zincirlerden

oluşur. Ancak bazı durumlarda birikimler monoklonal olmayabilir (örneğin, monoklonal gammopati ile ilişkili C3 glomerülopatisi) ya da nadiren hiç birikim gözlenmeyebilir (örneğin, monoklonal gammopati ile ilişkili trombotik mikroanjiyopati).

Birikimler organize (fibril, mikrotübül veya kristal gibi alt yapılar içeren) veya organize olmayan (amorf ya da toz benzeri) yapıda olabilir.

2.5.1 Sık Görülen Morfolojik Alt Tipler

- AL, AH veya AHL tip amiloidoz (L: hafif zincir, H: ağır zincir)
- Fibriller glomerülonefrit (FGN), monoklonal tip
- İmmünotaktoid glomerülonefrit (ITGN), monoklonal alt tip
- Tip 1 ve Tip 2 kriyoglobulinemik glomerülonefrit (CryoGN)
- Hafif zincir proksimal tübülopatisi (LCPT), kristalin veya kristal içermeyen tip
- Monoklonal immünoglobulin birikim hastalığı (MIDD): hafif zincir (LCDD, yaygın) veya ağır zincir (HCDD, nadir) olarak
- Monoklonal immünoglobulin birikimli proliferatif glomerülonefrit (PGNMID)
- Monoklonal gammopati ile ilişkili C3 glomerülopatisi (C3G)
- Kristal birikimli histiyositoz (CSH)
- Kristalglobulin kaynaklı nefropati (CIN) / kristalglobulinemik glomerülonefrit
- Monoklonal gammopati ile ilişkili trombotik mikroanjiyopati (TMA)

2.5.2 Glomerüler Patoloji Paternleri

- Membranoproliferatif glomerülonefrit (PGNMID, ITGN, C3G, CryoGN, FGN)
- Mezangioproliferatif glomerülonefrit (PGNMID, FGN, ITGN)
- Endokapiller proliferatif glomerülonefrit (PGNMID)

- Membranöz glomerülonefrit (PGNMID, nadir)
- Nodüler glomerüloskleroz paterni (AL/AH amiloid, MIDD)
- Mezangial veya paramezangial genişleme (AL amiloid, FGN)
- Mezangiolizis, kapiller çift konturlar ve intrakapiller mikrotrombüsler (TMA)
- Sıklıkla kresent formasyonu içeren glomerülonefrit (AH amiloid, PGNMID, FGN)
- Kapiller duvar çıkıntıları veya "eyelash" bulgusu (AL amiloid)
- Glomerül kapiller lümenleri tıkayan kristaller (CIN)
- Glomerül kapiller lümenleri tıkayan "cryo plug"lar (CryoGN)
- Kristal yüklü histiyositlerle tıkanmış glomerüler kapillerler (CSH, glomerüler tip, nadir)

2.5.3 Tübüler Patoloji Paternleri

- Akut tübüler hasar (LCPT)
- Proksimal tübül epitelinde kristaller (LCPT)
- Tübül bazal membranlarında soluk materyal (AL/AH amiloid)
- Lümen içerisinde amiloid içeren silendirler (nadir)

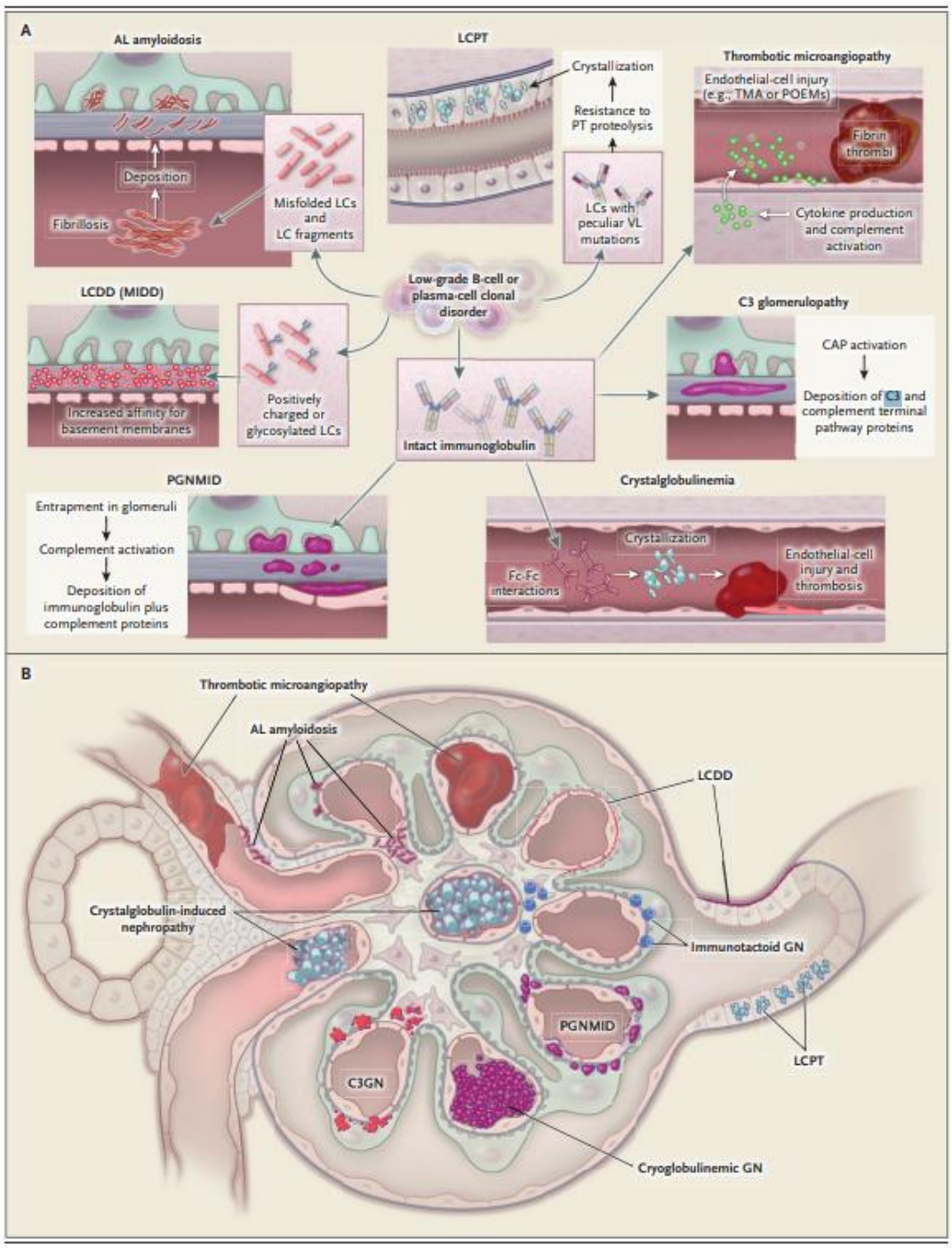
2.5.4 Vasküler Patoloji Paternleri

- Damar duvarında soluk, mumsu materyal (AL/AH amiloid)
- Damar lümeninde trombüs (TMA)
- Damar lümeninde kristaller (CIN)

2.5.5 İnterstisyel Patoloji Paternleri

- İnterstisyel amiloid birikimi (AL/AH amiloid)
- Monoklonal plazma hücresi veya B hücre infiltrasyonu (örneğin, kronik lenfositik lösemide)

- Kristal yüklü histiyositlerin oluşturduğu infiltrasyon (CSH, interstisyel tip, daha sık)(1)



Şekil 2.2 Monoklonal İmmünoglobulinlerin Böbrekte Oluşturduğu Hasar Mekanizmaları ve Tutulum Alanları

Monoklonal immünoglobulin/hafif zincirlerin farklı biyofiziksel özelliklerine bağlı olarak gelişebilen başlıca MGRS lezyonları ve mekanizmaları şematize edilmiştir (AL amiloidoz, LCDD/MIDD, LCPT, PGNMID, kristalglobulinemi, trombotik mikroanjiyopati ve C3 glomerülopati). (B) Aynı lezyonların glomerül, tübül ve damar kompartmanlarındaki tipik yerleşim dağılımı gösterilmiştir (5).

2.6 MGRS ve Kompleman İlişkisi

MGRS'de erken tedavi böbrek yetmezliğini önlemek için zorunludur. Monoklonal immünoglobulin/paraprotein ilişkili hastalıklar progresiftir ve genellikle spontan remisyona gitmez.

MGRS tedavisinde temel prensip, klonun hematolojik tanı kriterlerini karşılayıp karşılamamasından bağımsız olarak nefrotoksik immünoglobulin üretimini durdurmaktır. Bu, immünosupresif tedavilerden farklı olarak klon yönelimli tedaviye odaklanmayı gerektirir. Klonun tespiti, MGRS hastalarının yönetiminde esastır. Ancak, her zaman altta yatan klon saptanamayabilir. Ancak bazı durumlarda hematolojik yöntemlerle (serum, Kİ incelemeleri vs) klon alt tipi belirlenemez ve bu durum klona yönelik tedavi seçimini klinisyen açısından zorlaştırmaktadır. Tedaviye yönelik farklı alternatifleri sağlayabilecek bir başka patogenetik yolak ise kompleman sisteminin dahil olduğu süreçlerdir.

Monoklonal gammopatili hastalarda üretilen monoklonal immünoglobulinler/serbest hafif zincirler kompleman aktivasyonuna yol açar ve böylece dolaylı olarak kompleman aracılı bir glomerülonefrit / böbrek hasarı tablosu oluşur.

MGRS ile ilişkili böbrek hastalıkları söz konusu olduğunda kompleman sistemi 3 yolakla aktive olur: klasik, alternatif ve lektin yolakları. Bu 3 yolak C3'te birleşir. Farklı glomerülonefrit türlerinde kompleman aktivasyonunun patojenik rollerinin anlaşılması, kompleman sistemi içinde potansiyel yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesini kolaylaştıracaktır.

Meri ve arkadaşları, MGRS ile ilişkili IgG lambda monoklonal glomerülopatili bir hastada alternatif kompleman yolunun aktive olduğunu göstermiştir (14). Benzer şekilde, biyopsi ile doğrulanmış renal TMA olgularında da

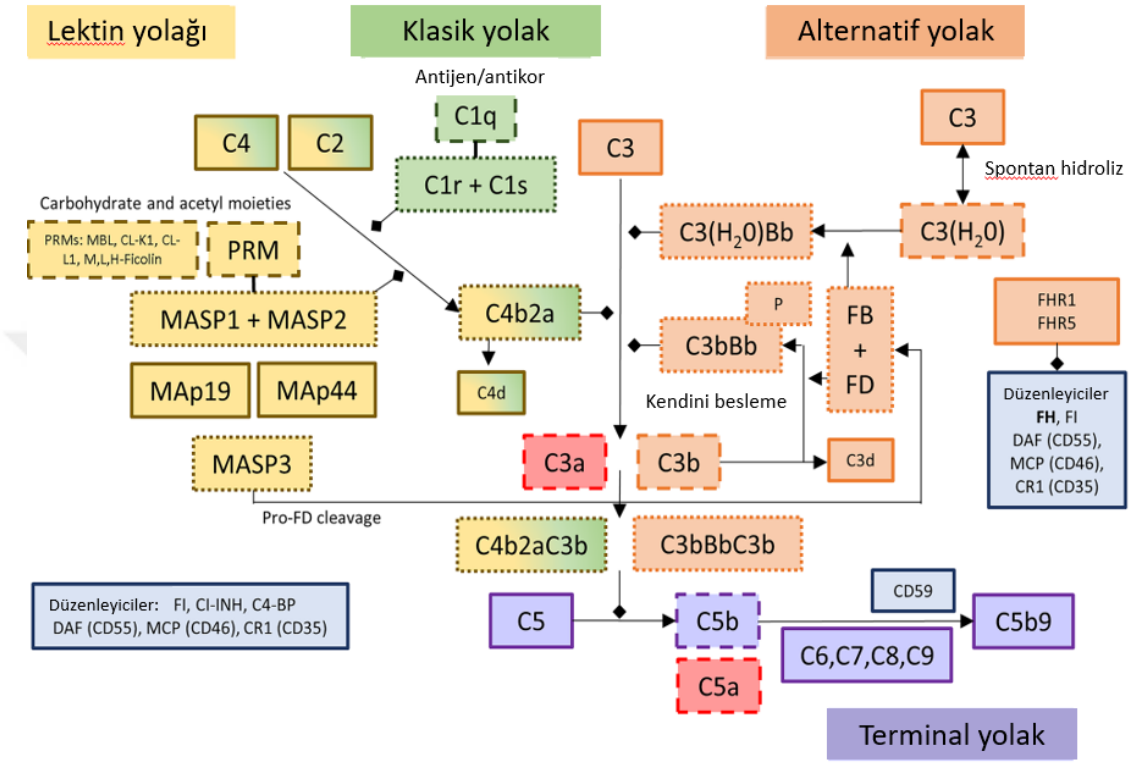
monoklonal gammopati patogenezinde, özellikle klasik yolak üzerinden gelişen kompleman aktivasyonunun düzensizliğinin rol oynayabileceği bildirilmiştir (15).

Kompleman sisteminin rolünü araştıran başka bir çalışmada, MGRS hastalarının çoğunda kompleman sisteminin ortak yolunun bir parçası olan C3 protein birikimi gösterilmiş; daha az sayıda hastada ise klasik yolak bileşeni olan C1q birikimi saptanmıştır. Aynı çalışmada yapılan serum analizlerinde, hastaların %13'ünde klasik yolak, %38'inde alternatif yolak aktivasyonu, %24'ünde ise terminal yolak ürünü olan C5b-9 proteininin düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir (2). Bu bulgular, MGRS ile ilişkili glomerülopatilerde kompleman sisteminin birden fazla yolaktan aktive olabileceğini göstermektedir.

MGRS ile ilişkili glomerülopatilerde terminal kompleman kompleksi olan C5b-9'un yalnızca serum düzeylerinde değil (2, 16) aynı zamanda böbrek dokusunda da birikebildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (17). C5b-9, kompleman sisteminin klasik, alternatif ve lektin yolaklarının birleşim noktası olan terminal yolun son ürünüdür ve hücre membranında membran atak kompleksi (MAC) oluşturur. Bu kompleksin glomerüler kapiller duvarlarda, mezengial alanlarda veya vasküler yapılarda saptanması, kompleman aktivasyonunun doku hasarına katkıda bulunduğuna işaret etmektedir (16, 17). Kompleman aktivasyonunun patogenezdeki rolü, tedavi açısından da önemlidir. Örneğin, monoklonal immünoglobulin ile ilişkili bir TMA olgusunda alternatif yolak disregülasyonunun dolaylı bir göstergesi olarak eculizumab tedavisine iyi yanıt alındığı bildirilmiştir (18). Eculizumab, kompleman sisteminin terminal yolundaki C5 bileşenini hedef alan, özellikle alternatif yolak aktivasyonunun baskılanmasında kullanılan bir kompleman inhibitörüdür.

Özetle, MGRS hastalarında hematolojik tedavi yapılamayan veya tercih edilmeyen durumlarda, kompleman hedefli tedavi seçenekleri – özellikle C5 inhibitörleri – hastalığın renal progresyonunu durdurmak için alternatif bir yaklaşım sunabilir (3) Bu bağlamda, C5b-9 birikiminin böbrek dokusunda immünohistokimya ile gösterilebilmesi, tanı ve tedavi yönünden klinik olarak önemlidir (17). Ancak bu belirtecin tanıdaki özgüllüğü ve prognostik değeri henüz net olarak belirlenmemiştir

ve bu konuda yapılacak daha geniş hasta serileriyle desteklenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil 2.3 Kompleman Sisteminin Üç Aktivasyon Yolu ve Terminal Yol

Kompleman sistemi, lektin, klasik ve alternatif olmak üzere üç farklı yoldan aktive edilebilir. Bu yolların tümü C3 bileşiğini hedef alır ve C3b'nin oluşumuna yol açarak terminal yolun başlatılmasına neden olur. Lektin yolu, tanıyıcı moleküller (MBL, ficolinler) aracılığıyla başlatılır ve MASP proteinleriyle C4 ve C2'yi aktive eder. Klasik yol, antijen-antikor kompleksleriyle aktive olurken alternatif yol, C3'ün spontan hidroliziyle başlar ve kendi kendini pekiştirebilir. Her üç yol, C3b'nin bağlanmasıyla C5 konvertaz kompleksini oluşturur, bu da terminal yol üzerinden C5b-9 kompleksinin (membran atak kompleksi, MAC) oluşmasına neden olur. Şemada ayrıca yolaklar üzerindeki inhibitör düzenleyici proteinler de belirtilmiştir (19).

2.7 Tanı Yöntemleri

Monoklonal immünoglobulinlerin neden olduğu böbrek hastalıklarında tanı süreci, klinik şüphe ile başlar ve multidisipliner değerlendirmeyi gerektiren bir dizi adımı içerir. MGRS, böbrek bulguları ile ortaya çıkan ancak altında hematolojik bir klonal hastalık yatan, sistemik bir tablodur. Bu nedenle hem nefrolojik hem de hematolojik değerlendirme birlikte yapılmalıdır.

MGRS, biriken paraproteinin birikimlerin böbrekteki yerleşimine ve fiziksel yapısına bağlı olarak proteinüri, hematüri, hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği veya nefrotik sendrom gibi çok çeşitli bulgularla prezente olabilir. Klinik şüphe varlığında ilk aşamada serum ve idrarda protein elektroforezi (SPEP, UPEP), immünfiksasyon elektroforezi (IFE) ve serum serbest hafif zincir analizi (sFLC) yapılmalıdır. Serbest hafif zincir oranının normal sınırları 0.26–1.65 olup bu oranın artması kappa, azalması lambda monoklonalitesi lehine yorumlanır. Bu testlerde monoklonal protein saptanması durumunda, tanının netleştirilmesi amacıyla böbrek biyopsisi yapılması önerilir.

MGRS şüphesinde böbrek biyopsisi tanı sürecinin temelidir. Biyopsi ile glomerüler, tübüler, interstisyel ve vasküler yapılar değerlendirilerek morfolojik patern ortaya konur. Tanı amacıyla ışık mikroskobu (H&E, PAS, Gümüş, Kongo kırmızısı), immünfloresan mikroskobi ve elektron mikroskobi birlikte kullanılır. İmmünfloresan incelemede kappa/lambda oranı değerlendirilir ve monoklonalite şüphesinde ayrıca IgG alt tiplerine (IgG1–4) yönelik boyama yapılabilir. Sadece tek bir IgG alt tipinin pozitif saptanması, monoklonal bir süreç lehine değerlendirilir. Elektron mikroskobisi ise fibriller, kristaller, mikrotübüller gibi organize veya organize olmayan depozitleri ayırt etmek için destekleyici ek yöntem olarak kullanılabilir.

Monoklonal immünoglobulin birikimlerine kompleman proteinleri olan C1q ve C3 de eşlik edebilir. Bu, özellikle klasik ya da alternatif yolak aracılığıyla kompleman aktivasyonunu düşündürür. Kompleman birikimi görülebilecek başlıca MGRS alt tipleri arasında PGNMID, immünotaktoid glomerülonefrit, Tip I

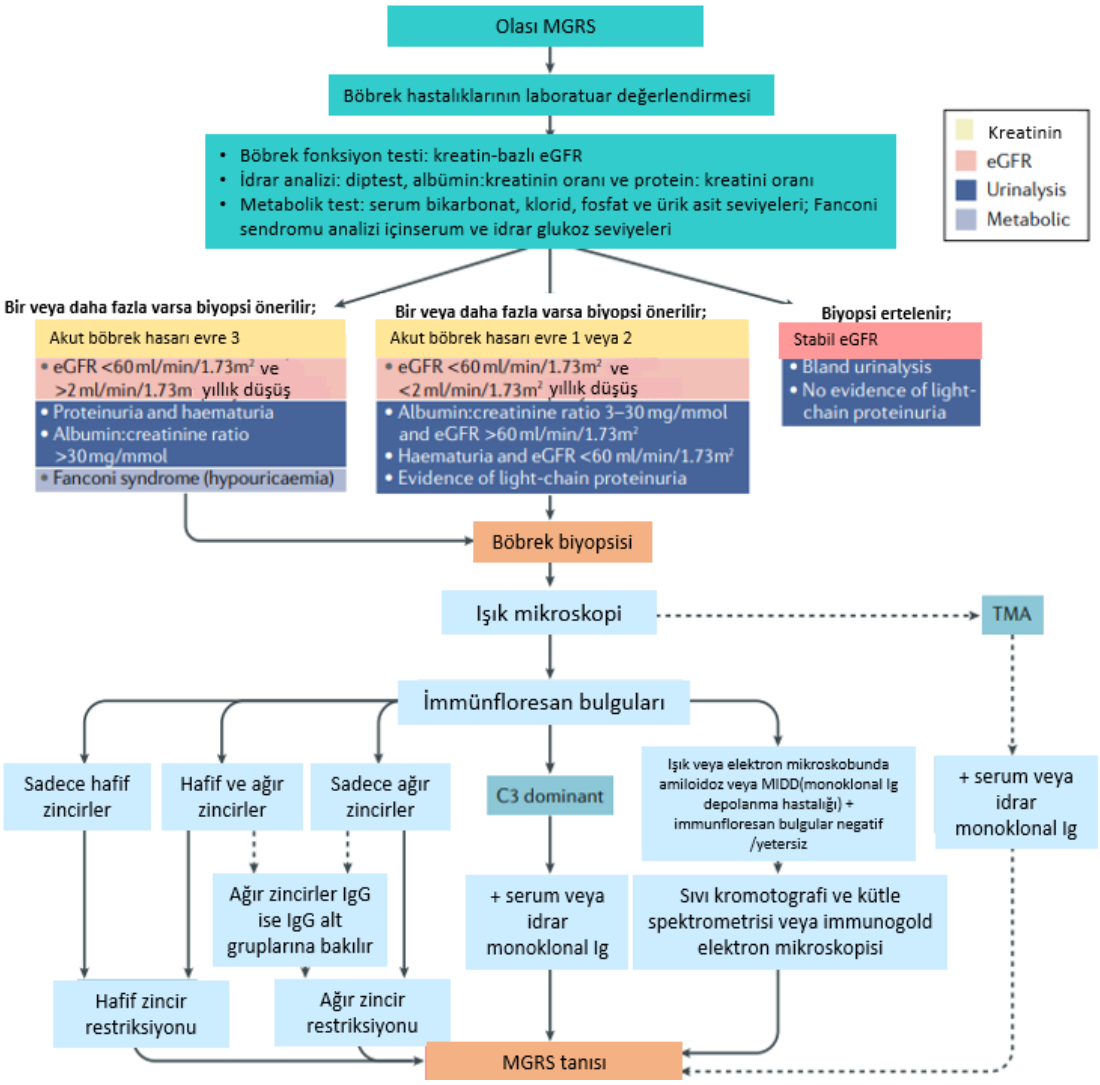
kriyoglobulinemik glomerülonefrit, C3 glomerülopatisi ve HCDD/HLCDD yer alır. Bu durumlarda serumda hipokomplementemi saptanabilir, bu nedenle serum C3 ve C4 düzeylerinin değerlendirilmesi önerilir (1).

Son yıllarda MGRS ile ilişkili glomerülopatilerde terminal kompleman kompleksi olan C5b-9'un serumda yükseldiği (2, 16) ve böbrek dokusunda birikebildiği gösterilmiştir (17). C5b-9, kompleman sisteminin klasik, alternatif ve lektin yolaklarının birleşim noktası olan terminal yolun son ürünüdür ve hücre membranında membran atak kompleksi (MAC) oluşturur. Bu kompleksin glomerüler kapiller duvarlarda, mezengial alanlarda veya vasküler yapılarda saptanması, kompleman aktivasyonunun doku hasarına katkı sunduğunu düşündürmektedir (16, 17). C5b-9 birikimi, immünohistokimya ile gösterilebilir (17). Bununla birlikte, bu belirtecin tanıdaki özgüllüğü ve prognostik değeri henüz tam olarak netleşmemiştir ve daha geniş vaka serileri ile desteklenmesi gereken bir konudur.

Böbrek biyopsisinde MGRS ile uyumlu lezyon saptanması halinde, bu lezyona neden olan klonal hematolojik hastalığın gösterilmesi gerekir. Bu amaçla kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılır. Flow sitometri ile hücrelerin immünfenotipi belirlenir, FISH gibi moleküler analizlerle sitogenetik bozukluklar araştırılır. Gerekli durumlarda PET-BT veya MRG ile gizli malignite varlığı araştırılabilir. Ayrıca kemik iliğinde plazma hücre oranı, atipik lenfoid infiltrasyonlar, lenfoplazmasitik agregatlar ve varsa amiloid birikimi de detaylı olarak değerlendirilmelidir.

MGRS tanısı konulan hastalarda klonun tespit edilmesi, hem tanısal hem de prognostik açıdan önemlidir. Çünkü tedavi yaklaşımı, klonun plazmasitik mi yoksa lenfosittik mi olduğuna göre değişmektedir. Klon gösterilemeyen olgularda uygun tedavi seçimi zorlaşabilir. Serum veya idrarda saptanan monoklonal immünoglobulinin, böbrek dokusundaki birikimle uyumlu olması tanının doğruluğunu artırır. Ayrıca M spike konsantrasyonu ve serum serbest hafif zincir oranı ile böbrek hastalığının tipi veya şiddeti arasında ilişki kurulmaya çalışılmakta ancak bu korelasyon her zaman net olmayabilmektedir.

Öte yandan, multiple myelom, Waldenström makroglobulinemi veya kronik lenfositik lösemi gibi tanı almış hematolojik malignitelerde böbrek biyopsisi yapılması çoğu zaman gerekli değildir; çünkü bu hastalarda tedavi doğrudan malign klona yöneliktir. Ancak MGRS tanısında, biyopsi bulguları ile klonun varlığı birlikte değerlendirilmek zorundadır. Bu yaklaşım, hastaya özgü tedavinin belirlenebilmesi açısından kritik öneme sahiptir (1).



Şekil 2.4 MGRS şüphesi olan hastalarda böbrek biyopsisinin değerlendirilmesine yönelik algoritma. Monoklonal gammopati ile ilişkili böbrek hastalığı (MGRS) şüphesi bulunan hastalarda yapılacak böbrek biyopsisi; hematoksilen-eozin, PAS, Masson trikrom, Jones metanamin gümüş ve Kongo kırmızısı gibi boyalarla parafin kesitlerde ışık mikroskobisi incelemesini içermelidir. Donmuş doku

örneğinde immünfloresan inceleme yapılmalı; IgG, IgM, IgA, C1q, C3 ve κ ile λ hafif zincirlerine karşı boyamalar uygulanmalıdır. Son olarak transmisyon elektron mikroskopisi değerlendirmesi de yapılmalıdır. Bu standart biyopsi yaklaşımı, MGRS'li hastaların büyük çoğunluğunda tanıya ulaşmayı sağlar. Bazı hastalarda ise tanıyı kesinleştirmek için kütle spektrometrisi, immünogold elektron mikroskopisi, IgG alt tiplerine yönelik immünfloresan boyama ve parafin bloklarda immünfloresan gibi yardımcı tekniklerin uygulanması gerekebilir.
AKI: akut böbrek hasarı; eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı; MGUS: önemi bilinmeyen monoklonal gammopati; TMA: trombotik mikroanjiyopati. *Kaynaktan tercüme edilmiştir (1).*

2.8 Mevcut Tedavi Yaklaşımları

Monoklonal gammopati ile ilişkili böbrek hastalıklarının (MGRS) tedavisinde temel yaklaşım, altta yatan klonal hücre popülasyonunun saptanarak bu klonun hedeflenmesine yöneliktir. Bu klonlar genellikle düşük proliferasyon kapasitesine sahip olsa da, ürettikleri monoklonal immünoglobulin (MIg) yapıları doğrudan ya da dolaylı yoldan böbrek hasarına neden olabilir. MGRS hastalıkları, spontan düzelme eğilimi göstermediği ve progresif seyirli olduğu için erken tedavi böbrek fonksiyonlarının korunması açısından hayati önemdedir. Bu nedenle, klonal yükün hematolojik malignite eşiğini aşmadığı durumlarda dahi tedavi gerekliliği vardır. MGRS'ye özgü temel tedavi yaklaşımı, immünsüpresif ajanlardan ziyade, klon hedefli tedavilerdir.

Tedavi kararı, altta yatan klonal hücrenin plazma hücresi veya B hücresi kökenli olmasına, hastanın böbrek fonksiyonuna ve varsa ekstrarenal tutulum varlığına göre belirlenir. Plazma hücresi kökenli (non-IgM) klonlarda bortezomib, lenalidomid ve deksametazon (VRd) kombinasyonu tercih edilmekte, bazı yüksek riskli olgularda ise otolog kök hücre nakli uygulanabilmektedir. B hücre kökenli klonlarda (özellikle IgM ve CD20 pozitif fenotiplerde) rituksimab temelli rejimler (örneğin R-CHOP, R-Bendamustin) kullanılmaktadır. Altta yatan klonun gösterilemediği durumlarda, hem B hücrelerini hem de plazma hücrelerini hedefleyen kombine tedavi rejimleri değerlendirilebilir.

Öte yandan, tedaviye dirençli vakalarda yeni nesil ajanlar umut verici görünmektedir. Özellikle PGNMID gibi dirençli alt tiplerde anti-CD38 antikoru

daratumumab kullanımıyla olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca, anti-CD138 antikorlarına yönelik klinik çalışmalar devam etmektedir. Bu gelişmeler, MGRS tedavisinde daha hedefe yönelik ve bireyselleştirilmiş yaklaşımların önünü açmaktadır (20).

Bazı hastalarda tedavi hedefi olarak kompleman sistemi gündeme gelmektedir. Monoklonal immünoglobulinler ve serbest hafif zincirlerin kompleman sistemini aktive ederek glomerüler ve vasküler düzeyde hasara yol açabildiği gösterilmiştir. Klasik, alternatif ve lektin yolaklarının her biri MGRS alt tiplerinde çeşitli roller üstlenmekte; bu yolakların sonunda terminal ürün olan C5b-9 (membran atak kompleksi) oluşmaktadır. C5b-9'un serum ve dokuda artışı, kompleman hedefli tedavilerin özellikle hematolojik tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda alternatif bir yaklaşım olarak değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. C5 inhibitörü olan eculizumab ile alınan olumlu klinik yanıtlar bu yaklaşımın klinik karşılığını desteklemektedir (3, 21, 22).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olguların Seçimi

Bu araştırma için Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan gerekli onay alındıktan sonra (Karar No: 2024/06-34), 2014–2024 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda raporlanmış ve böbrek iğne biyopsisi yapılmış, 18 yaş ve üzeri erişkin hastalara ait vakalar değerlendirildi. Monoklonal gammopati tanısı almış ya da böbrek biyopsisinde paraprotein birikimi saptanmış olması nedeniyle monoklonalite şüphesi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Klinik ve sağkalım verileri Hacettepe Hastaneleri otomasyon sisteminden temin edildi.

Arşivde blok ve/veya lam materyali bulunmayan vakalar, histolojik bütünlüğü yetersiz olan örnekler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen olgulara ait arşiv materyallerinden, H&E, PAS, PAMS, JMS, MTC ve Kongo kırmızısı ile histokimyasal boyalı lamlar; Amiloid A, kappa ve lambda için immünohistokimyasal; IgG, IgA, IgM, C3, C1q, kappa ve lambda için immünfloresan boyalı kesitler gözden geçirildi. Morfolojik bulgular yeniden değerlendirildi ve glomerülopati paterni, paraprotein birikim lokalizasyonu, eşlik eden interstisyel değişiklikler gibi parametreler kaydedildi.

3.2 İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Olgulara ait veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımına aktarılmış, analizler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Osman Dağ danışmanlığında yürütülmüştür. Klinik veriler (proteinüri, kreatinin, hematolojik tanı kriterlerinin karşılanıp karşılanmaması vb.) sürekli ve kategorik değişkenler olarak sınıflandırıldı.

Çalışmadaki nicel değişkenler için medyan, minimum ve maksimum değerler tanımlayıcı istatistikler olarak raporlandı. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal–Wallis testi kullanıldı. Kruskal–Wallis testi sonucunda anlamlı fark saptanan değişkenlerde, farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla post-hoc çiftli

karşılaştırmalar yapıldı ve çoklu karşılaştırmalarda Tip-I hatayı azaltmak için Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde dağılımları verildi. Gruplar arasındaki farklılıkların analizinde değişkenin dağılım yapısına göre Pearson ki-kare testi, Yates düzeltmeli ki-kare testi veya Fisher's Exact testi kullanıldı. Çalışmada yaş ve cinsiyet gibi temel demografik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sunuldu. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından TTU-2025-21200 kodlu proje kapsamında desteklenmiştir (Proje ID: 21200).

3.3 Çalışma Değişkenlerinin Tanımlanması

GFR_slope: Hastaların glomerüler filtrasyon hızındaki (eGFR) takip süresince gösterdiği değişimi yüzde olarak ifade eden değişkendir. gfr_slope, ilk ve son takip eGFR değerleri kullanılarak 100 × (eGFR_son − eGFR_ilk) / eGFR_ilk formülü ile hesaplanmıştır. Negatif değerler eGFR'de azalmayı (böbrek fonksiyon kaybını), pozitif değerler ise iyileşmeyi gösterir. eGFR'de %25'ten fazla düşüş saptanan hastalar progresyon olarak kabul edilmiştir.

Slope grup: gfr_slope değerlerinin klinik açıdan anlamlı kategorilere ayrılmış halidir. Bu çalışmada Slope grup 0 stabil böbrek fonksiyonunu (gfr_slope > −25), Slope grup 1 ise progresif böbrek fonksiyon kaybını (gfr_slope ≤ −25) ifade eder.

Tedavi grupları: Hastalar tedavi yaklaşımına göre iki grupta değerlendirilmiştir: (1) hedefe yönelik tedavi alan grup; plazma hücrelerini hedefleyen bortezomib bazlı kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen hastalar, (2) hedefe yönelik tedavi almayan grup; immünsüpresif/immünmodülatör tedaviler (kalsinörin inhibitörleri [CNI], siklosporin, mikofenolat mofetil [MMF] ve glukokortikoidlerin çeşitli kombinasyonları) ile tedavi edilen hastalar.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubu ve Demografik Özellikler

Çalışmaya, 102 hastaya ait 104 böbrek iğne biyopsisi dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 56.5 (dağılım: 18-77) yıl olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların %42,1'sinin kadın (n=43), %57,8'inin erkek (n=59) olduğu görülmüştür.

4.2. Hematolojik Bulgular

4.2.1 Hematolojik Hastalık Verileri ve Tanılar

Çalışmaya dahil edilen 102 hasta içerisinde 81 hastada (%79.4) hematolojik hastalık verileri değerlendirilebilmiştir. Hematolojik hastalık verisine ulaşılan hastaların 47'sinin (%58) biyopsi öncesi ve sonrasında hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlanmış olduğu görülürken, 34'ünün (%41.9) hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlamadığı görülmüştür.

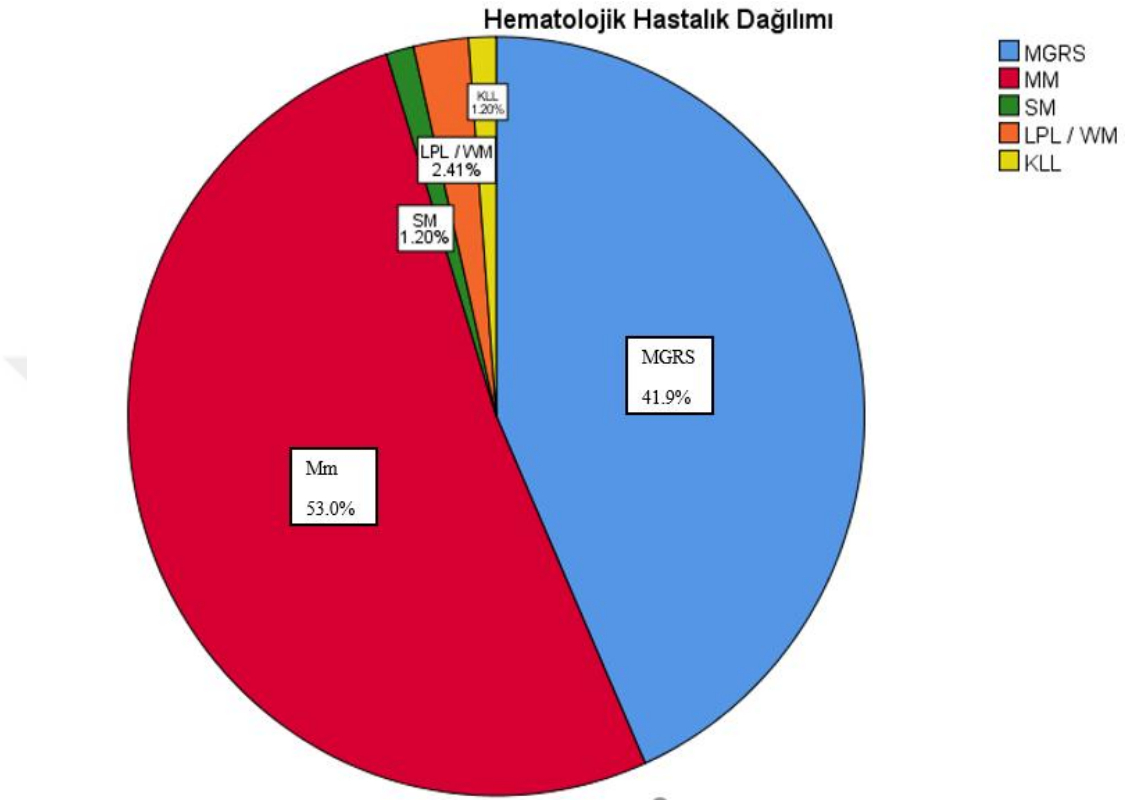
Çalışma grubunda hematolojik hastalık verileri değerlendirilen 81 hastaya ait altta yatan hematolojik neoplazilerin tanısal dağılımı Tablo 4.1 ve Şekil 4.1'de sunulmuştur. Altta yatan hematolojik hastalıklarda 43 hasta (%53) ile Multipl Myelom (MM) en sık olarak görülürken, smoldering myelom (1 hasta, %1.2), lenfoplazmasitik lenfoma/Waldenström makroglobülinemisi (LPL/WM) (2 hasta, %2.4) ve kronik lenfositik lösemi (KLL) (1 hasta, %1.2) izlenmiştir. Hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlamayan 34 hasta MGRS olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.1 Hematolojik Hastalık Verileri Değerlendirilen Olguların Tanısal Dağılımı (n=81)

		Frekans	Yüzde
	MGRS	34	41.9
	MM	43	53.0
	SM	1	1.2
	LPL / WM	2	2.4
	KLL	1	1.2
	Toplam	81	100.0

Kısaltmalar: MGRS, Renal Önemi Olan Monoklonal Gammopati; MM, Multipl Myelom; SM, Smoldering Myelom; LPL, Lenfoplazmasitik Lenfoma; WM, Waldenström Makroglobülinemisi; KLL,

Kronik Lenfositik Lösemi (Not: Tabloda 81 hastaya ait 83 biyopsi üzerinden değerlendirme yapılmıştır.)



Şekil 4.1 Hematolojik Hastalık Verileri Değerlendirilen Olguların Tanısal Dağılımı (n=81)

Kısaltmalar için Bkz: Tablo 4.1

4.2.2 Hematolojik Tanı Kriterlerini Sağlama Durumuna Göre Tedavi Dağılımı

Tedavi durumu hematolojik tanıya göre belirgin farklılık göstermektedir. MGRS grubunda olguların %34.8'i tedavi alırken %65.2'si tedavi almamıştır. Buna karşılık MM grubunda olguların %96.8'i tedavi almış, yalnızca %3.2'si tedavi almamıştır.

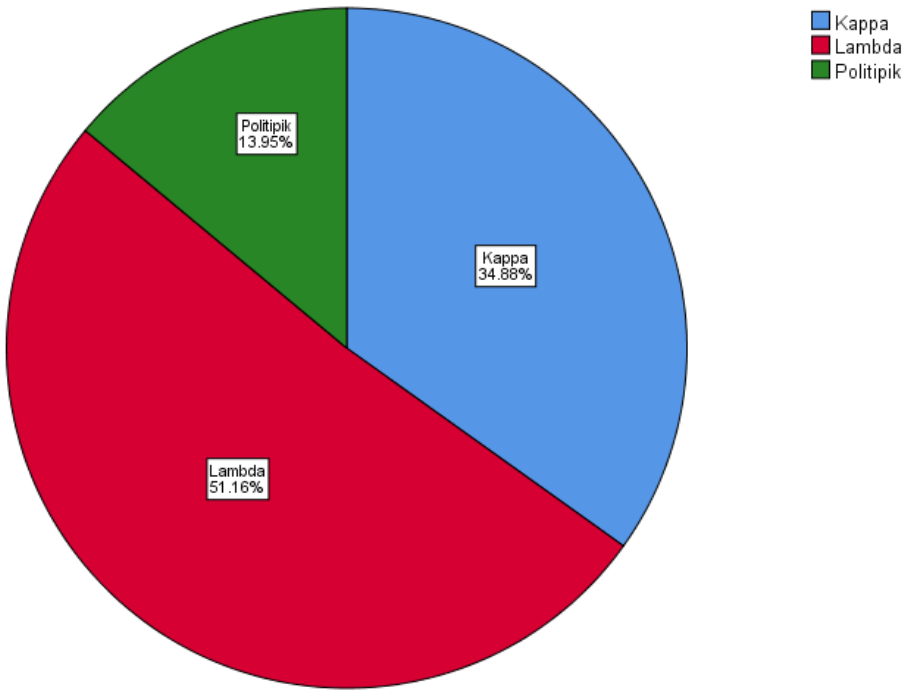
4.2.3 Kemik İliği Biyopsisi Bulguları

Hastaların %57.8'inde kemik iliği biyopsisi yapılmıştır (n=59). Değerlendirilebilen biyopsi raporlarında, plazma hücre klonalitesi; 15 olguda (%34.9)

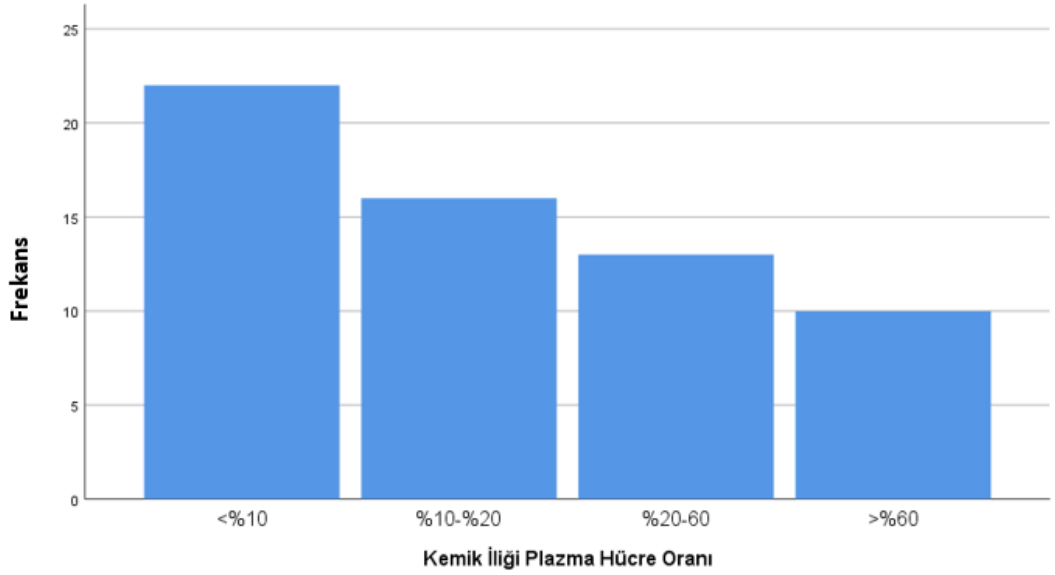
kappa monoklonalitesi, 22 olguda (%51.2) lambda monoklonalitesi ve 6 olguda (%14) politipik patern şeklinde saptanmıştır (Şekil 4.2).

Kemik iliği biyopsilerinde saptanan plazma hücre oranı, dört kategoride sınıflandırılmıştır. İncelenen biyopsilerin 22'sinde (%36.1) <%10, 16'sında (%26.2) %10-20, 13'ünde (%21.3) %20-60 ve 10'unda (%16.4) >%60 plazma hücresi saptanmıştır (Şekil 4.3).

İki olgu hariç tüm olguların kemik iliği plazma hücreleri ve böbrek paraprotein hafif zincir tipleri uyumluydu. İki olguda uyumsuzluk olduğu görüldü.



Şekil 4.2 Kemik İliği Plazma Hücre Monoklonalitesinin Dağılımı (n=42).
Pasta grafiği, klonal plazma hücrelerinin hafif zincir tipini göstermektedir.



Şekil 4.3 Kemik İliği Biyopsisinde Saptanan Plazma Hücre Oranlarının Dağılımı (n=60).
Dağılım, dört kategoride gösterilmiştir: <%10 (n=17), %10-20 (n=20), %20-60 (n=13), >%60 (n=10).

4.2.4 Laboratuvar Bulguları ve Monoklonal Gammopati Profili

Laboratuvar değerlendirmesinde, 74 hastanın 54'ünde (%73.0) monoklonal gammopati lehine bir veya birden fazla anormal laboratuvar bulgusu mevcuttu. Çalışma popülasyonumuzda, böbrek biyopsi bulguları dışında monoklonal gammopati varlığını gösteren herhangi bir laboratuvar bulgusu olmayan 20 hasta tespit edilmiştir. (Bkz: Bölüm 4.3.6)

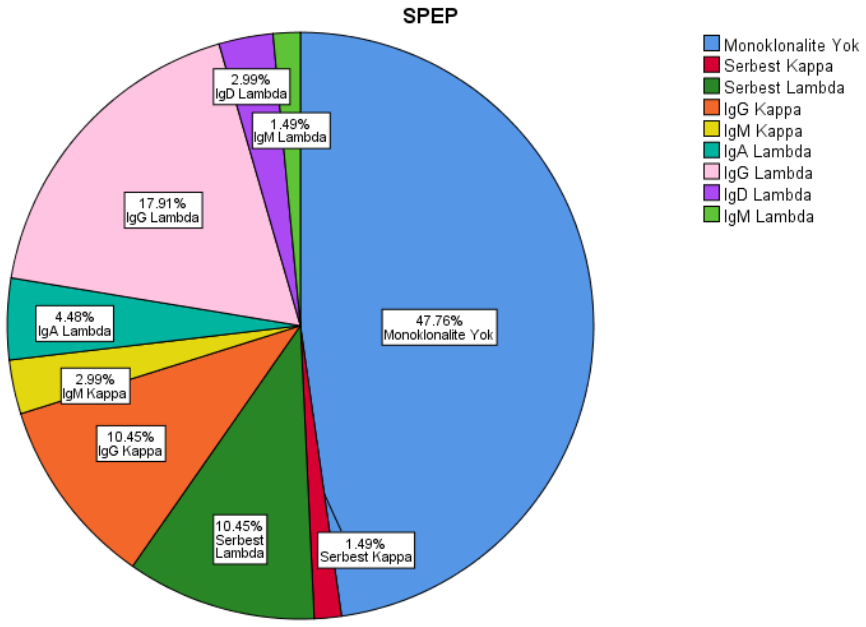
Serum serbest hafif zincir κ/λ oranı değerlendirilebilen 71 hastanın 39'unda (%54.9) oranın normal aralık (0.26-1.65) dışında olduğu görüldü. Serum protein elektroforezinde (SPEP) 67 hastanın 35'inde (%52.2) paraprotein bandı saptandı. İdrar protein elektroforezinde (UPEP) ise 54 hastanın 25'inde (%46.3) paraprotein bandı saptanmış olduğu görüldü. Bu parametrelerde eksik veri oranları sırasıyla %28.8, %35.6, %31.7 ve %48.1 idi.

SPEP sonucuna ulaşılabilen 67 olgunun 32'sinde monoklonal bant saptanmamış olduğu görüldü (%47,8; 32/67). Monoklonalitenin gösterildiği 35

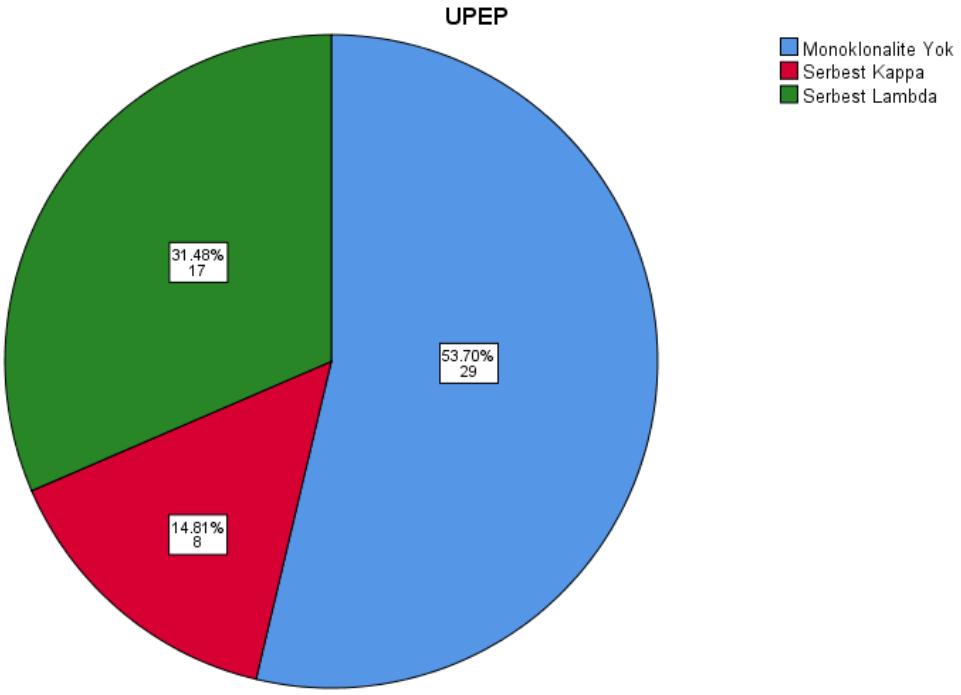
olguda (%52,2; 35/67) en sık saptanan izotip IgG lambda idi (n=12, %17,9). Bunu serbest lambda (n=7, %10,4) ve IgG kappa (n=7, %10,4) izledi. Daha düşük sıklıkta IgA lambda (n=3, %4,5), IgM kappa (n=2, %3,0), IgD lambda (n=2, %3,0), serbest kappa (n=1, %1,5) ve IgM lambda (n=1, %1,5) saptandı. SPEP verisi olmayan 37 olgu (%35,6) analiz dışında kaldı (Şekil 4.4).

UPEP sonuçları 104 hastanın 54'ünde (%51,9) mevcuttu. UPEP sonucu bulunan olguların 29'unda monoklonal bant saptanmadı (%53,7; 29/54). Monoklonalitenin gösterildiği 25 olguda (%46,3; 25/54) en sık saptanan bulgu serbest lambda idi (n=17, %31,5). Bunu serbest kappa (n=8, %14,8) izledi. UPEP verisi olmayan 50 olgu (%48,1) analiz dışında kaldı (Şekil 4.5).

Böbrek tanı anı monoklonal bant miktarı 59 hastada değerlendirildi. Monoklonal bant miktarı 0,00–3,17 aralığında olup, ortalama değer 0,35 ± 0,64 idi.



Şekil 4.4 Serum Protein Elektroforezi Monoklonalite Bulguları



Şekil 4.5 İdrar Protein Elektroforezi Monoklonalite Bulguları

4.3 Böbrek Biyopsisi Bulguları

4.3.1 Tanı Paternlerinin Dağılımı

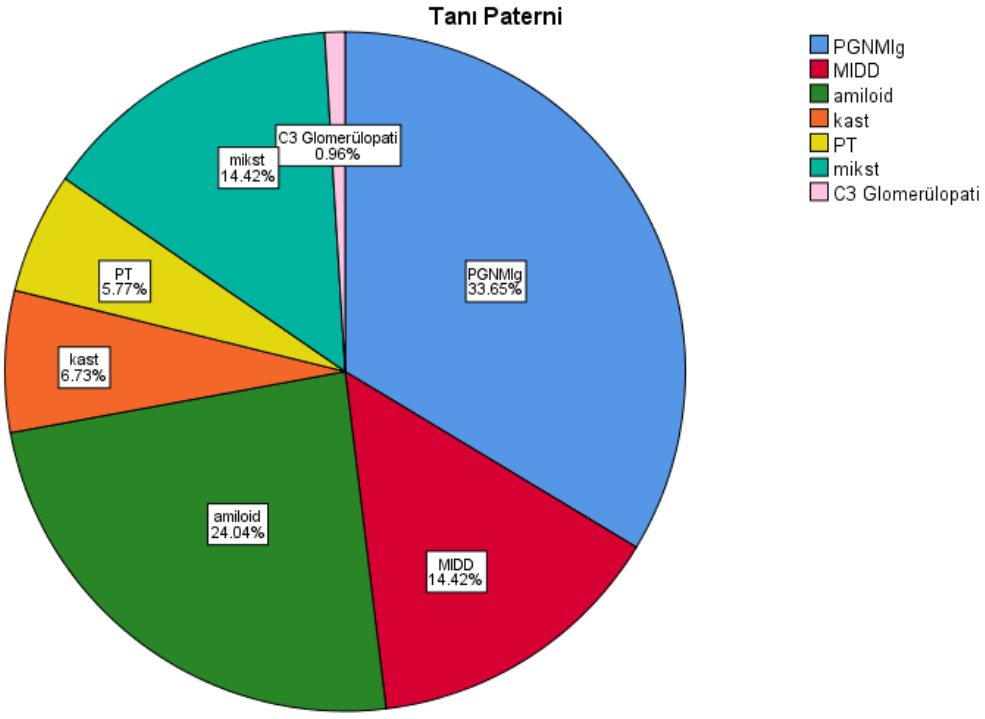
İncelenen 104 böbrek biyopsisinin tanı paterni dağılımı Tablo 4.2/Şekil 4.6'da özetlenmiştir. En sık görülen tanı, 35 olgu (%33.7) ile paraprotein ilişkili proliferatif glomerülonefritler (PGNMIg, monoklonal immünoglobulin birikimli proliferatif glomerülonefritler) grubuydu. Bunu sırasıyla 25 olgu (%24) ile hafif zincir amiloidoz ve 15 olgu (%14.4) ile monoklonal immünoglobulin birikim hastalığı (MIDD) izlemektedir.

Tablo 4.2 Böbrek Biyopsisi Örneklerinin Tanı Patern Dağılımı (n=104)

	Frekans	Yüzde
PGNMIg	35	33.7
MIDD	15	14.4
Hafif Zincir Amiloid	25	24.0
Kast nefropatisi	7	6.7
Proksimal Tübülopati	6	5.8
Mikst	15	14.4
C3 Glomerülopati	1	1.0
Toplam	104	100.0

Kısaltmalar: PGNMIg, Proliferatif Glomerülonefritler (Monoklonal immünoglobulin birikimli proliferatif glomerülonefritler); MIDD, Monoklonal İmmünglobulin Birikim Hastalığı (Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease).

Mikst Patern, aynı biyopsi örneğinde iki veya daha fazla farklı paraprotein ilişkili böbrek lezyon paterninin (örn., amiloidoz, MIDD, PT, Kast nefropatisi) kombinasyonunu tanımlar.



Şekil 4.6. Böbrek Biyopsisi Tanı Patern Dağılımı (n=104)

Tablo 4.2/Şekil 4.6'da Mikst Patern adı altında tek bir kategoride sunulan 15 böbrek biyopsisinde, aynı biyopside birden fazla patolojik paternin birlikte görüldüğü kombinasyon paternleri (PT+Kast, MIDD+PT+Kast, MIDD+Kast, Amiloid+Kast, Amiloid+PT) Tablo 4.3'te ayrı kategoriler olarak listelenmiştir.

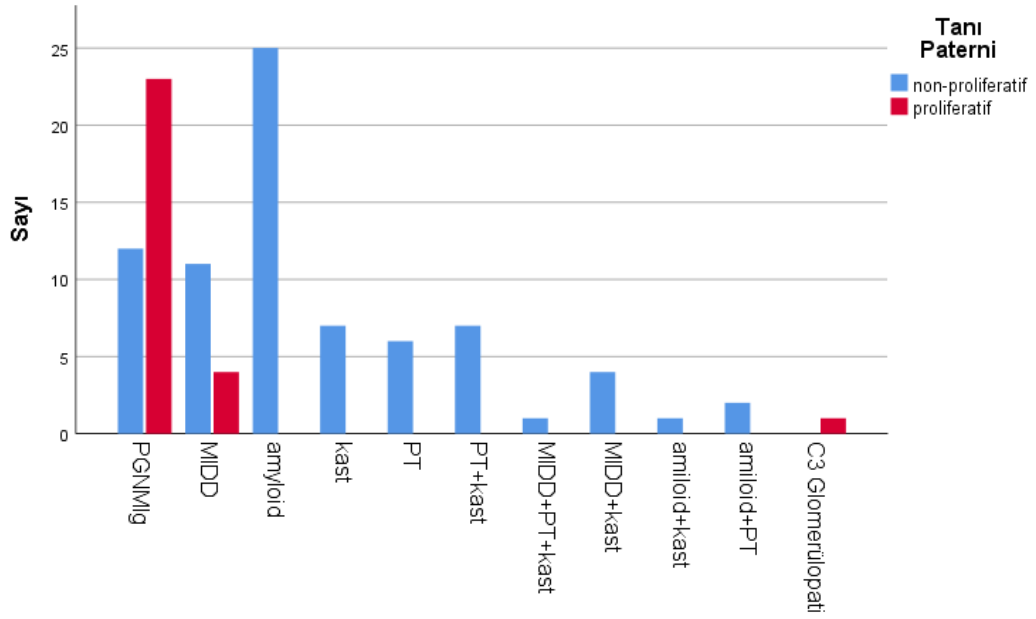
Tablo 4.3 Böbrek Biyopsisi Örneklerinin Ayrıntılı Tanı Patern Dağılımı (n=104)

	Frekans	Yüzde
PGNMIg	35	33.7
Hafif Zincir Amiloid+PT	2	1.9
C3 Glomerülopati	1	1.0
MIDD	15	14.4
Hafif Zincir Amiloid	25	24.0
Kast nefropatisi	7	6.7
PT	6	5.8
PT+kast nefropatisi	7	6.7
MIDD+PT+kast nefropatisi	1	1.0
MIDD+kast nefropatisi	4	3.8
Hafif Zincir Amiloid+kast nefropatisi	1	1.0
Toplam	104	100.0

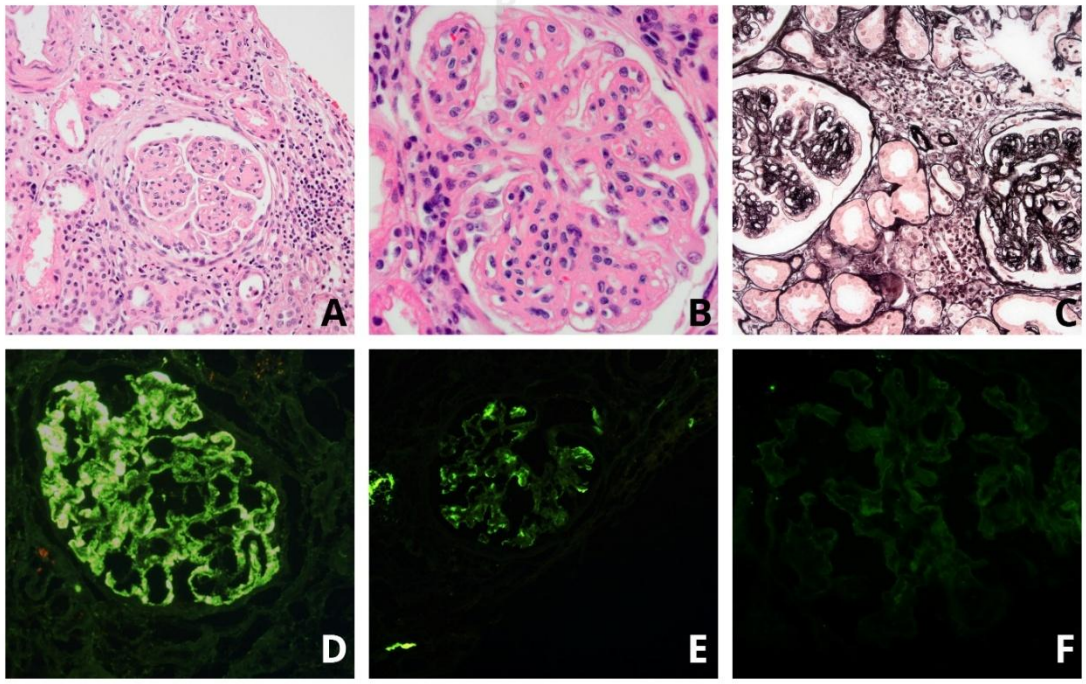
Kısaltmalar: PGNMIg, Proliferatif Glomerülonefritler (monoklonal immünoglobulin birikimli proliferatif glomerülonefritler; MIDD, Monoklonal İmmünglobülin Birikim Hastalığı (Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease); PT, Proksimal Tübülopati.

Tanı paterni değerlendirilirken proliferatif/non-proliferatif ayrımı, glomerüler hasarın ışık mikroskopik paternine göre yapıldı: glomerüllerde endokapiller ve/veya mezangial hipersellülarite, eksudatif değişiklikler ve/veya membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) paterni (çift kontur, mezangial interpozisyon) varlığı "proliferatif" olarak kabul edilirken; belirgin glomerüler hipersellülarite veya MPGN paterni olmaksızın depozit birikimi ve/veya tübülointerstisyel/vasküler ağırlıklı tutulum gösteren olgular "non-proliferatif" grup altında değerlendirilmiştir. C3

glomerülopati ve intraglomerüler intrakapiller kristal depolayan histiositlerle karakterize birer olgu eşlik eden endokapiller proliferasyon bulguları nedeniyle proliferatif grupta incelenmiştir. Şekil 4.7, tanı paternlerine göre proliferatif ve non-proliferatif morfolojik özelliklerin dağılımını göstermektedir. Proliferatif fenotipin belirgin olarak PGNMIg olgularında yoğunlaştığı izlenmiş, buna karşılık amiloidoz, kast nefropatisi ve proksimal tübülopati gibi depozit/tübül ağırlıklı paternlerin tümüyle non-proliferatif grupta yer aldığı görülmüştür. MIDD olgularının çoğu non-proliferatif olmakla birlikte, sınırlı sayıda olguda proliferatif paternin eşlik etmesi bu tanı grubunun glomerüler yanıt açısından heterojen olabileceğini düşündürmektedir. Mikst paternli olguların da ağırlıklı olarak non-proliferatif grupta yer alması, bu olgularda baskın morfolojinin çoğunlukla depozit/tübüler hasar ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

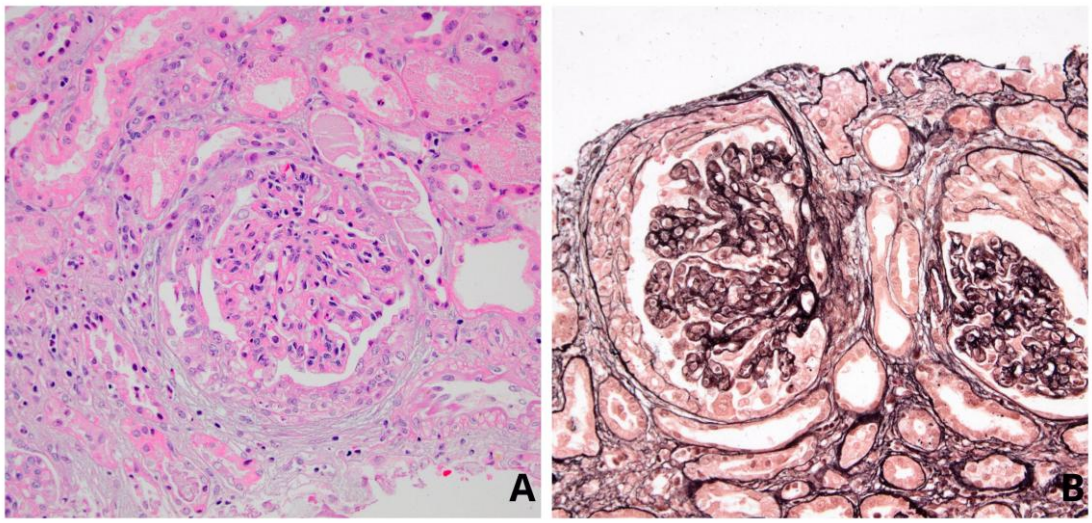


Şekil 4.7 Tanı Paternlerine Göre Proliferatif ve Non-proliferatif Olgu Sayılarının Dağılımı (n=104)



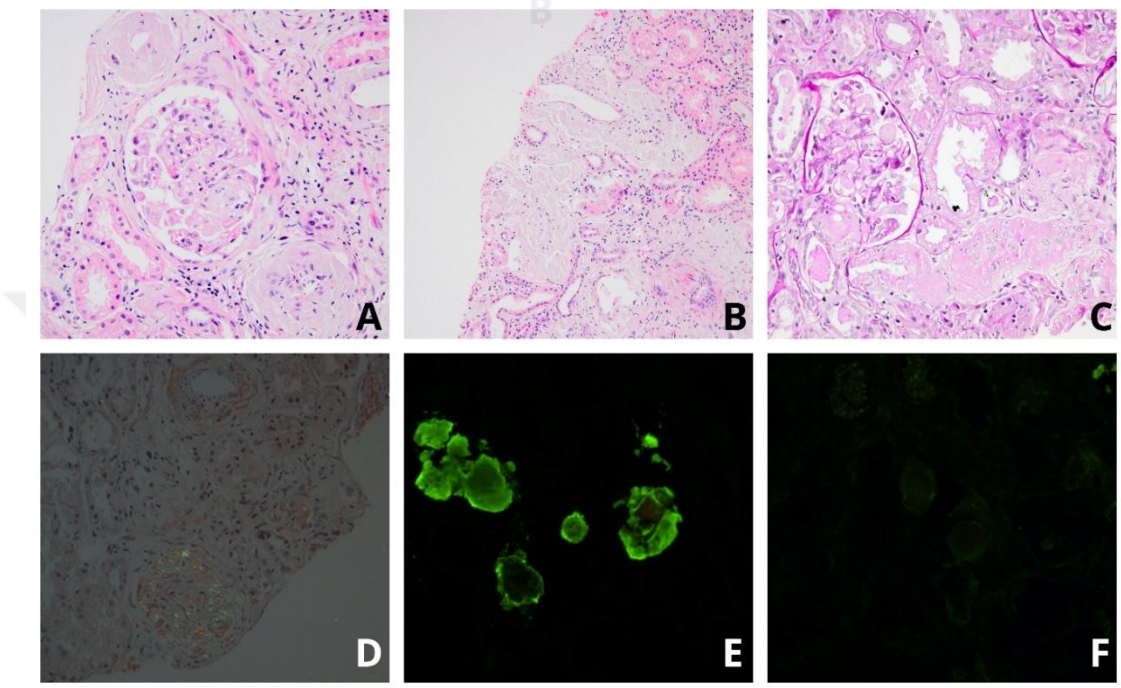
Resim 4.1. PGNMID'de proliferatif glomerülonefrit paterni ve monoklonal immünoglobulin depozitleri.

(A-B) H&E'de belirgin endokapiller hiperhücrelilik ve lobülasyon ile uyumlu proliferatif GN paterni. (×10-x20). (C) Jones gümüş boyasında kapiller duvarlarda çift kontur oluşumu ile MPGN paterni. (×10). (D) İmmünfloresan incelemede IgG'nin mezangial ve kapiller duvar boyunca lineer pozitifliği (x20) (E-F) İmmünfloresanda kappa hafif zincirinin belirgin pozitifliği ve lambda'nın negatifliği ile monoklonalite (x10-x20).



Resim 4.2. Kresentik glomerülonefrit morfolojisi

(A) Bowman aralığında belirgin hücresel kresent oluşumu (H&E, ×200).(B) Jones metanamin gümüş (JMS) boyasında glomerüler bazal membran konturlarının belirginleşmesi ve kresentin Bowman kapsülü ile ilişkisi (JMS, ×200).



Resim 4.3. Hafif Zincir Amiloidozis Bulguları

(A) Glomerül ve damar duvarlarında amorf eozinofilik ekstrasellüler birikimler (H&E, ×20).

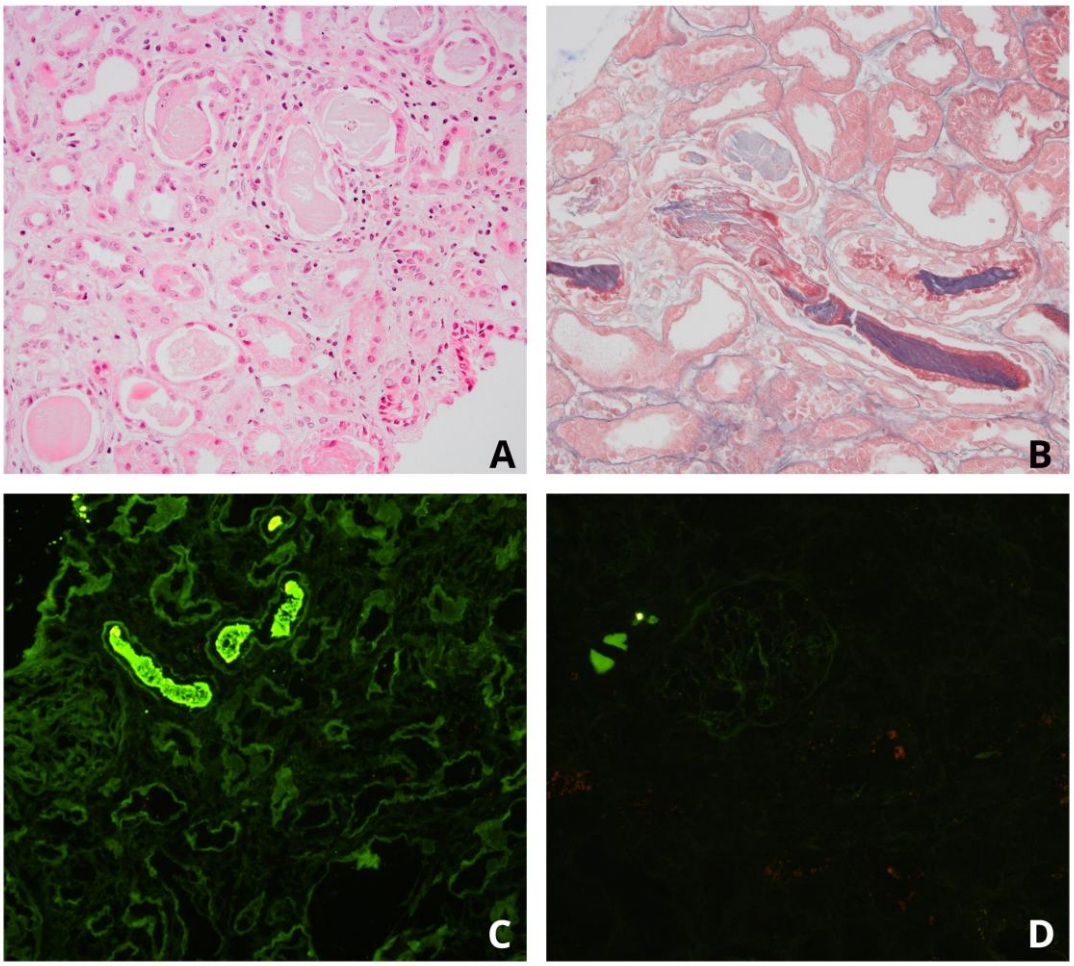
(B) İnterstisyel alanda amiloid birikimi (H&E, ×10).

(C) PAS boyasında birikim alanlarında belirgin PAS-negatifliği ile uyumlu görünüm (PAS, ×20).

(D) Kongo kırmızısı ile amiloid pozitifliği (Congo red, ×20).

(E) İmmünfloresan incelemede kappa hafif zincir ile pozitif boyanma (×20).

(F) İmmünfloresan incelemede lambda hafif zincir ile boyanma izlenmemesi ile monotipik hafif zincir birikimi (×20).



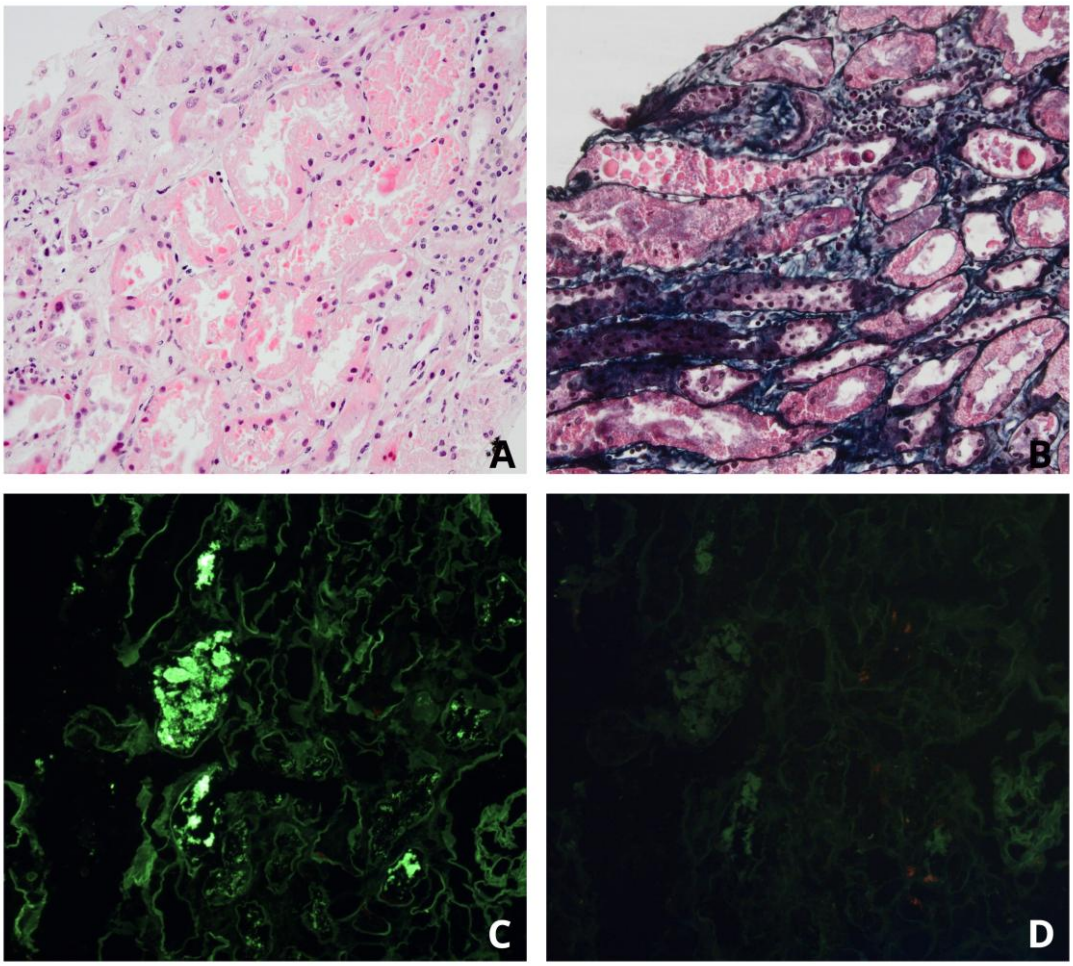
Resim 4.4. Kast Nefropatisi Bulguları

(A) Distal tübül lümenlerinde yoğun, eozinofilik ve yer yer kırılgan (“fractured”) görünümlü kast materyali (H&E, ×20).

(B) Trikrom boyasında tübül lümenindeki cast materyalinin belirginleşmesi (Trikrom, ×20).

(C) İmmünfloresan incelemede kast materyalinde kappa hafif zincir ile güçlü pozitif boyanma (×20).

(D) İmmünfloresan incelemede lambda hafif zincir ile boyanma izlenmemesi ile monotipik hafif zincir içeren kastlar (×20).



Resim 4.5. Proksimal Tübülopati Bulguları

(A) Proksimal tübül epitelinde belirgin tübüler hasar ve sitoplazmik değişiklikler (H&E, ×20).

(B) Trikrom boyasında tübüler hasar ve eşlik eden tübülointerstisyel değişiklikler (Trikrom, ×20).

(C) İmmünfloresan incelemede proksimal tübül epitelinde lambda hafif zincir ile sitoplazmik pozitif boyanma (×20).

(D) İmmünfloresan incelemede kappa hafif zincir ile boyanma izlenmemesi ile monotipik hafif zincir birikimi (×20).

4.3.2 Tutulum Lokalizasyonunun Dağılımı

Monoklonal immünoglobulin/paraprotein birikiminin renal kompartmanlara (glomerüler, tübülointerstisyel, vasküler) dağılımı değerlendirildi. İncelenen 104 böbrek biyopsisinde birikim kompartman dağılımı Tablo 4.4'te detaylı olarak sunulmuştur.

En sık görülen birikim paterni, %41.3 (n=43) ile izole glomerüler lokalizasyon olarak görülürken; hastaların %78.8'inde (n=80) glomerüler tutulum izlenmiştir (izole veya diğer kompartmanlarla birlikte). İzole tübülointerstisyel (TI) birikim %21.2 (n=22) sıklığında saptanmıştır. Damar duvarında birikim ise vakaların %26.9'unda (n=28) görülmüştür ve bu olguların tamamında glomerül ve/veya TI birikiminin de eşlik ettiği bulunmuştur. Olguların %37.5'inde birikimin iki veya daha fazla renal kompartmanı aynı anda ilgilendirdiği gözlenmiştir.

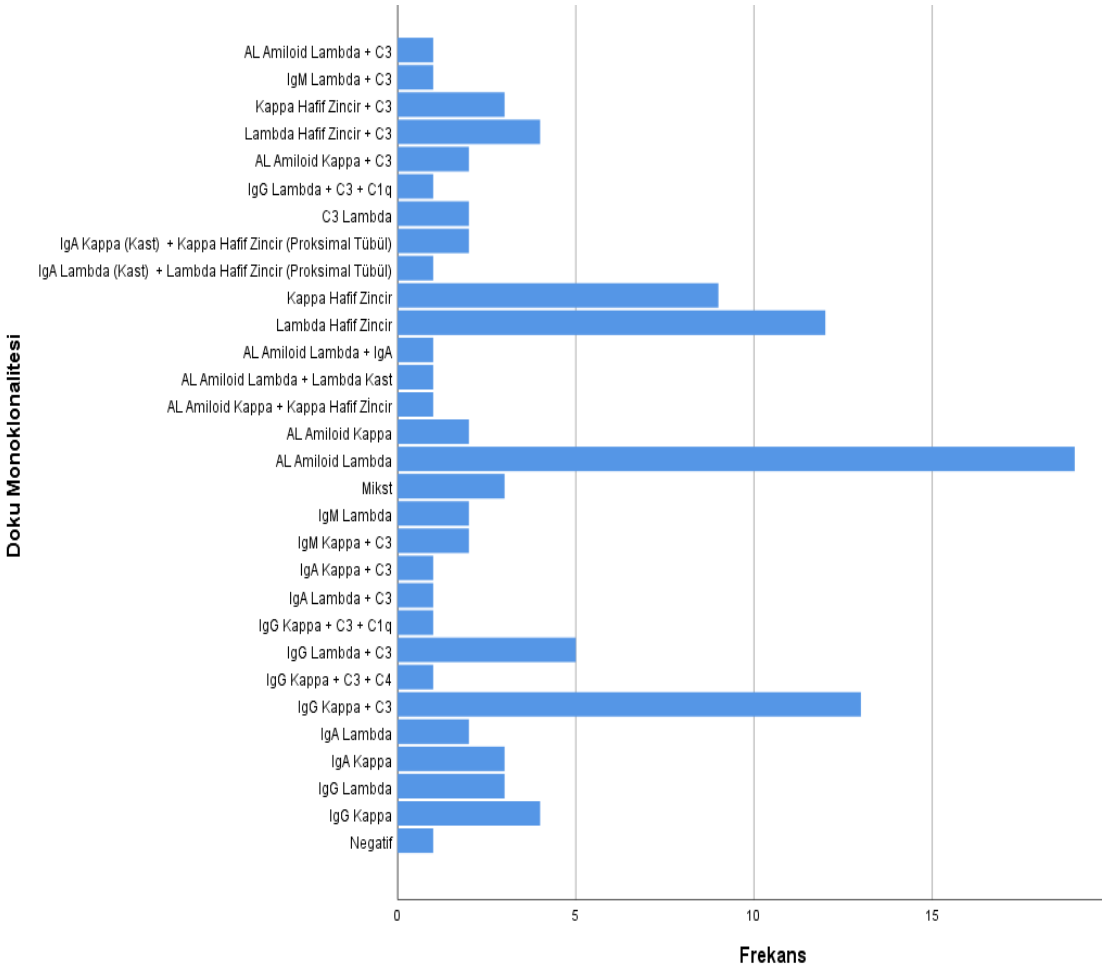
Tablo 4.4 Böbrek Biyopsisinde Tutulum Lokalizasyonunun Dağılımı (n=104)

	Frekans	Yüzde
Glomerül	43	41.3
TI	22	21.2
Glomerül+TI	11	10.6
Glomerül+ Damar	10	9.6
Glomerül+ Damar+ TI	16	15.4
TI+Damar	2	1.9
Toplam	104	100.0

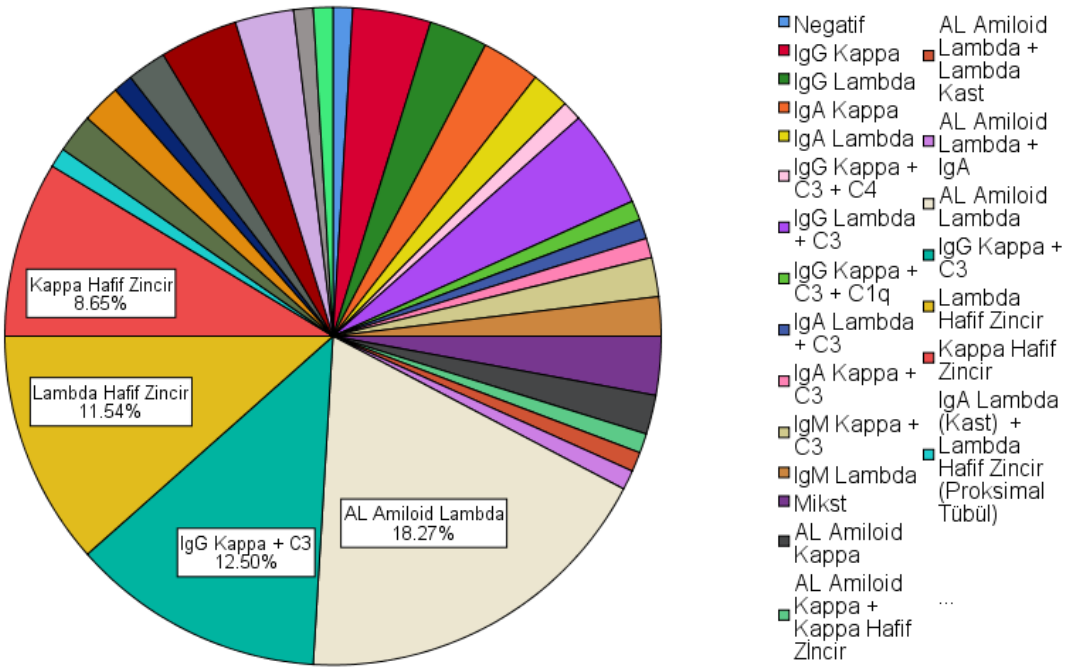
Kısaltmalar: TI, Tübülointerstisyel Alan; Damar, Damar Duvarı.

4.3.3 Doku Monoklonalitesi ve IF Bulguları

Böbrek biyopsisi örneklerinde immünfloresan inceleme ile değerlendirilen monoklonal immünoglobulin/paraprotein birikimlerinin tipi ve dağılım paterni Şekil 4.8 ve Şekil 4.9'da sunulmuştur. İmmünfloresan incelemede en sık AL amiloid Lambda tip monoklonal birikim (n=19, %18.3), sonrasında IgG Kappa + C3 ve lambda hafif zincir birikimleri olduğu (sırasıyla (n=13, %12.5; n=12, %11.5) görülmüştür.



Şekil 4.8 Doku Monoklonalitesinin Ayrıntılı İmmünofenotipik Dağılımı (n=104)



Şekil 4.9 Doku Monoklonalitesinin Ayrıntılı İmmünofenotipik Dağılımı (n=104)
Mikst monoklonalite kategorisi, aynı böbrek biyopsisinde iki farklı ağır zincir sınıfının (örn., IgG+IgM, IgA+IgM) birlikte birikim gösterdiği olguları ifade eder. Bu olgulara yer yer kompleman birikimi de eşlik etmektedir. Negatif kategorisi ise anlamlı bir monoklonal birikim saptanmayan olguları içermektedir.

Bu sınıflandırmadan ayrı olarak, monoklonal birikim paternleri dominant immünoglobulin/paraprotein sınıfına göre 6 grupta sınıflandırılmıştır (Tablo 4.5). En sık görülen grup “Hafif Zincir (AL) Dominant” birikim olarak bulunmuştur. (57 olgu, %54.8). Bunu sırasıyla “IgG Dominant” (28 olgu, %26.9), “IgA Dominant” (10 olgu, %9.6) ve “IgM Dominant” (5 olgu, %4.8) grupları izlemiştir. Mikst patern 3 olguda (%2.9) saptanmıştır; 1 olguda (%1.0) ise monoklonal birikim saptanmamıştır (negatif).

Tablo 4.5. Doku Monoklonalitesinin Gruplandırılmış Dağılımı (n=104)

	Frekans	Yüzde
IgG Dominant	28	26.9
IgA Dominant	10	9.6
IgM Dominant	5	4.8
Hafif Zincir (AL) Dominant	57	54.8
Mikst	3	2.9
Negatif	1	1.0
Toplam	104	100.0

İmmünofloresan incelemede saptanan monoklonal birikimler, içerdikleri hafif zincir bileşenine (kappa/lambda) göre kategorize edilmiştir. Buna göre, birikimlerin 59'unda (%42.3) lambda**,** 44'ünde (%42.3) kappa hafif zinciri baskın olarak bulunmuştur. C3 glomerülopatisi tanısı verilen 1 olguda (%1) ise anlamlı bir monoklonal hafif zincir birikimi gösterilememiştir (Tablo 4.6). AL amiloid birikimi olan olgularda birikimlerin 25'inde (%86.2) lambda**,** 4'ünde (%13.7) kappa hafif zinciri baskın olarak saptanmıştır.

Tablo 4.6. Monoklonal Birikimlerde Hafif Zincir Tipi (Kappa/Lambda) Dağılımı

		Frekans	Yüzde
	Kappa	44	42.3
	Lambda	59	56.7
	Monoklonalite yok	1	1.0
	Toplam	104	100.0

4.3.4 Hafif Zincir Amiloidozisli Vakaların Özellikleri

Toplam 29 böbrek biyopsisinde (tüm biyopsilerin %27.9'u) amiloid birikimi saptanmış olup (Tablo 4.7) bunların 25'inde hastalar izole hafif zincir amiloidoz tanısı alırken, 4 olguda amiloid birikimi mikst patern kategorisi altında değerlendirilmiştir.

Amiloid birikimlerinin renal kompartmanlara dağılımı Tablo 4.8'de özetlenmiştir. Buna göre en sık görülen paternin 15 olgu (%51.7) ile her üç kompartmanın (glomerül, tübülointerstisyel ve damar) birlikte tutulduğu yaygın birikim olduğu görülmüştür. Bunu 9 olgu (%31.0) ile glomerül ve damar kombinasyonu izlemiştir. Damar tutulumunun (vasküler birikim), olguların %89.7'sinde (26/29) mevcut olduğu görülmüş ve en sık tutulan renal kompartman olarak öne çıkmıştır. İzole glomerüler veya izole tübülointerstisyel tutulum ise oldukça nadir olarak izlenmiştir.

Tablo 4.7.Böbrek Biyopsisinde Amiloid Varlığı (n=104)

	Frekans	Yüzde
Yok	75	72.1
Var	29	27.9
Toplam	104	100.0

Tablo 4.8. Hafif Zincir Amiloid Birikimlerinin Renal Kompartmanlara Göre Dağılımı

			Glomerül	TI	Glomerül+TI	Glomerül + damar	Glomerül+ damar+ TI	TI+damar	Toplam
Hafif Zincir Amiloid	Yok	n	42	21	10	1	1	0	75
		%	56.0%	28.0 %	13.3%	1.3%	1.3%	0.0%	100.0%
	Var	n	1	1	1	9	15	2	29
		%	3.4%	3.4%	3.4%	31.0%	51.7%	6.9%	100.0%
Toplam		n	43	22	11	10	16	2	104
		%	41.3%	21.2 %	10.6%	9.6%	15.4%	1.9%	100.0%

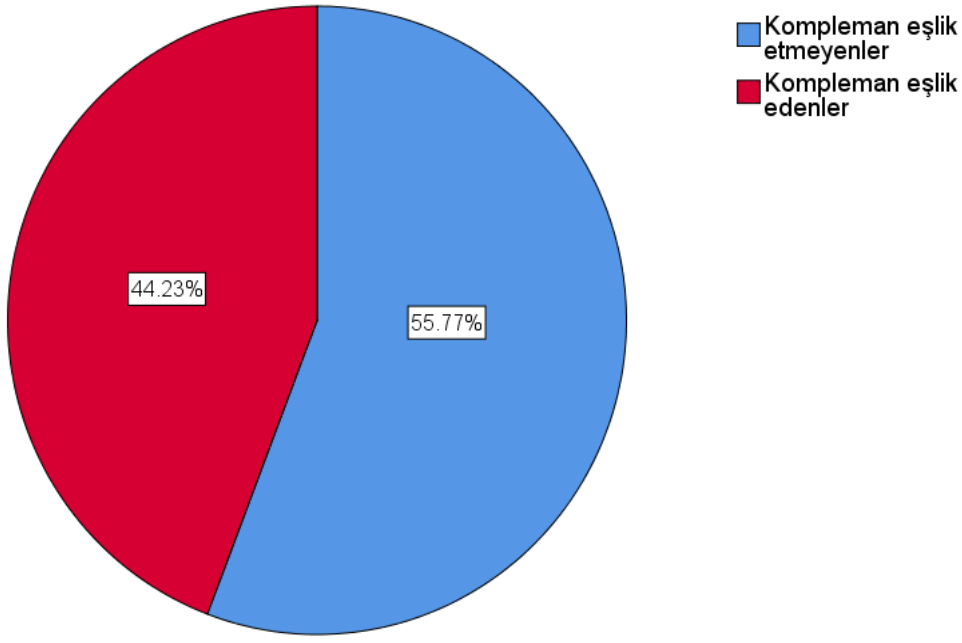
Kısaltmalar: TI, Tübülointerstisyel Alan; Damar, Damar Duvarı.

4.3.5 Monoklonal Gammopatili Biyopsilerde İmmunfloresanda Kompleman Komponentlerinin Birikimi

Böbrek biyopsisinde kompleman birikiminin dağılımı Tablo 4.9 ve Şekil 4.10'da gösterilmiştir. İmmünofloresan incelemede olguların %44.2'sinde (46 olgu) eşlik eden C3 birikimi saptanmıştır. C1q birikimi ise daha az sıklıkta olup, yalnızca C3 pozitif olguların %23.9'unda (11 olgu) eşlik ettiği gözlendi; C1q'nun C3 olmadan tek başına birikmediği görüldü. C3 glomerülopatisi tanısı olan vakada, böbrek immünfloresan incelemesinde yalnızca C3 birikimi saptanmış olup, eşlik eden kappa veya lambda hafif zincir birikimi izlenmemiştir.

Tablo 4.9. Kompleman Birikim Dağılımı (n=104)

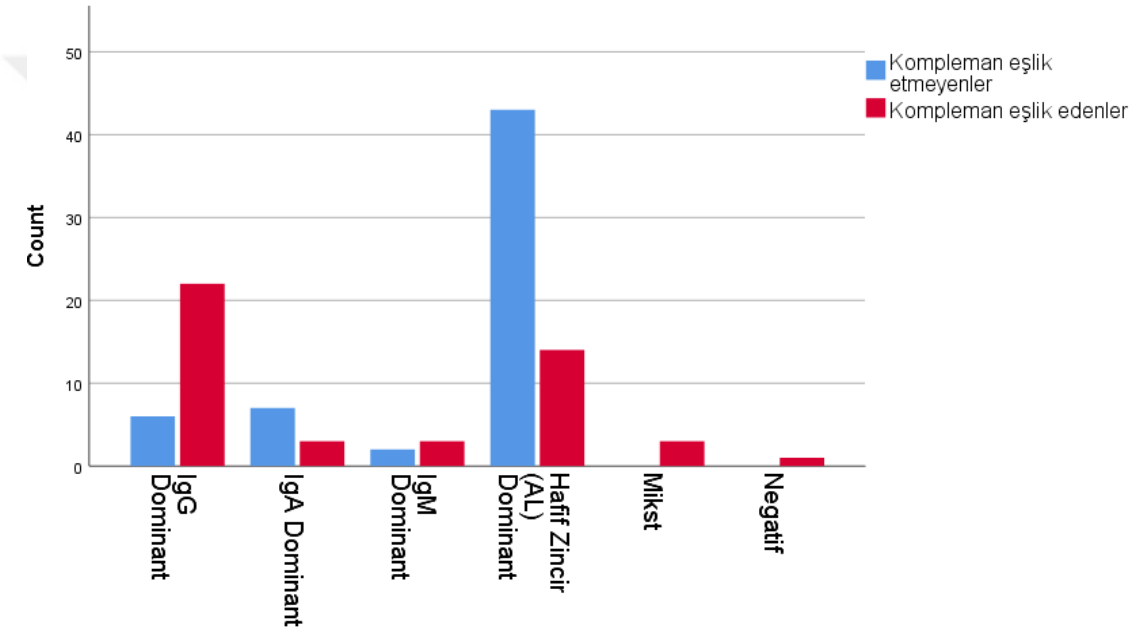
	Frekans	Yüzde
Kompleman eşlik etmeyenler	58	55.8
Kompleman eşlik edenler	46	44.2
Toplam	104	100.0



Şekil 4.10.Kompleman Birikim Dağılımı (n=104)

Monoklonalite Tipi ile Kompleman Birikimi Arasındaki İlişki

Doku monoklonalitesi ile kompleman birikimi arasındaki ilişki Şekil 4.11'de ayrıntılandırılmıştır. Hafif zincir (AL-tipi) birikimi olan olgularda kompleman aktivasyonu oldukça nadirken (%24.6), immünkompleks birikimi gösteren olgularda kompleman birikimi belirgin olarak daha sıktı (%67.3) Bu bulgu, monoklonal immünoglobulin/paraproteinlerin moleküler yapısının, kompleman kaskadını aktive etme kapasitesinde belirleyici olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 4.11. Doku Monoklonalitesi ile Kompleman Birikimi Arasındaki İlişki

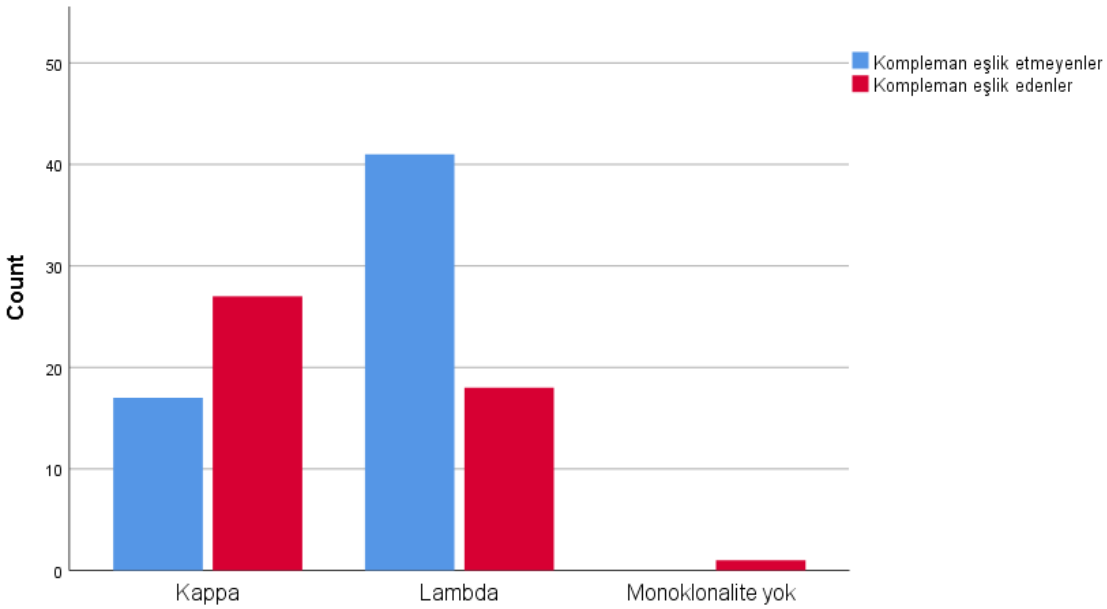
İmmünfloresan Hafif Zincir Tipi ile Kompleman Birikimi Arasındaki İlişki

Böbrek biyopsilerinde immünfloresan hafif zincir tipi ve kompleman birikimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Kappa hafif zincir görülen biyopsilerin %61.4'ünde (n=27) komplemanın eşlik ettiği, lambda hafif zincir görülen biyopsilerin ise %30.5'inde (n=18) komplemanın eşlik ettiği görülmüştür. Bu analiz istatistiksel açıdan anlamlıdır (Pearson Chi-Square p=0.004). Hafif zincir tipi ve kompleman birikimi arasındaki ilişkiye ait detaylı veriler Tablo 4.10 / Şekil 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.10. İmmünfloresan Hafif Zincir Tipi ile Kompleman Birikimi Arasındaki İlişki

		Kappa Lambda İF			
		Kappa	Lambda	Monoklonalite yok	Toplam
Kompleman eşlik etmeyenler	n	17	41	0	58
	%	38.6%	69.5%	0.0%	55.8%
Kompleman eşlik edenler	n	27	18	1	46
	%	61.4%	30.5%	100.0%	44.2%
Toplam	n	44	59	1	104
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Pearson Chi-square p=0.04



Şekil 4.12. İmmünfloresan Hafif Zincir Tipi ile Kompleman Birikimi Arasındaki İlişki

Tanı Paternleri ile Kompleman Birikimi Arasındaki İlişki

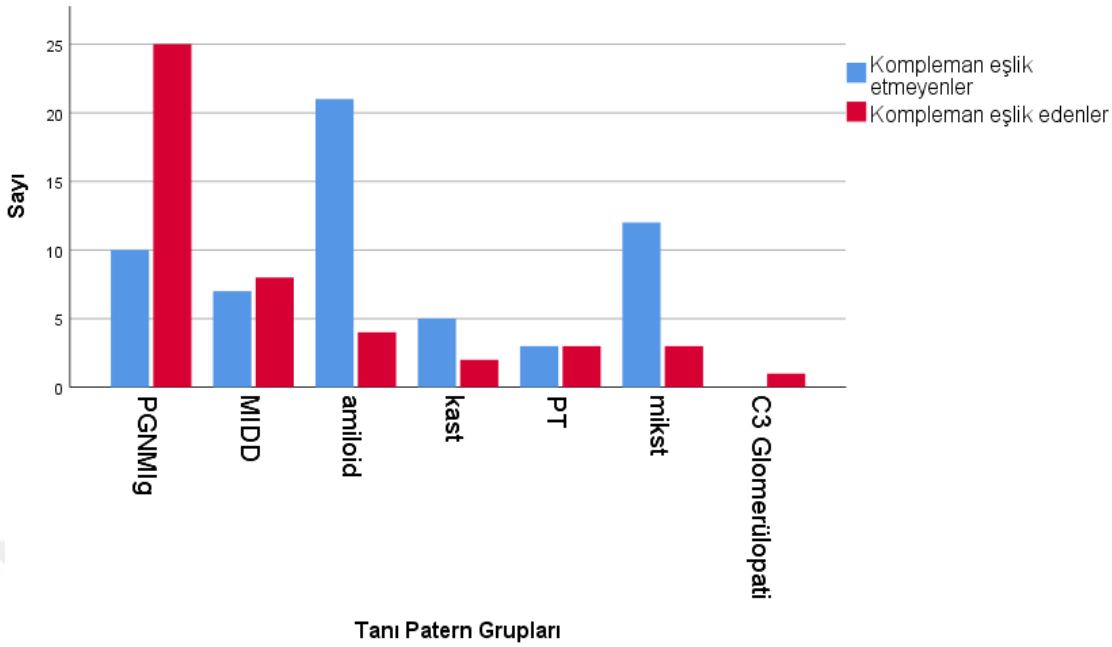
Kompleman birikiminin dağılımı, böbrek biyopsisindeki tanısal paternlerle tutarlı bir ilişki sergilemiştir (Tablo 4.11 / Şekil 4.13). Kompleman aktivasyonu, en yüksek oranda PGNMIg tanılı olgularda gözlenmiştir (%71.4). Buna karşılık, izole hafif zincir birikimi ile karakterli olan paternlerde kompleman birikimi oldukça nadir olarak görülmüştür (AL amiloidoz ve kast nefropatisi).

Tablo 4.11. Böbrek Biyopsisi Tanı Paternlerine Göre Kompleman Aktivasyon Sıklığı (n=104)

		PGNMIg	MIDD	Amiloid	Kast nefropatisi	PT	Mikst	C3 Glomerülopati	Toplam
Kompleman eşlik etmeyenler	N	10	7	21	5	3	12	0	58
	%	28.6%	46.7%	84.0%	71.4%	50.0%	80.0%	0.0%	55.8%
Kompleman eşlik edenler	N	25	8	4	2	3	3	1	46
	%	71.4%	53.3%	16.0%	28.6%	50.0%	20.0%	100.0%	44.2%
Toplam	N	35	15	25	7	6	15	1	104
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Kısaltmalar: PGNMIg, Proliferatif Glomerülonefritler (monoklonal immünoglobulin birikimli proliferatif glomerülonefritler; MIDD, Monoklonal İmmünglobulin Birikim Hastalığı (Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease).

Mikst Patern, aynı biyopsi örneğinde iki veya daha fazla farklı paraprotein ilişkili böbrek lezyon paterninin (örn., amiloidoz, MIDD, PT, Kast nefropatisi) kombinasyonunu tanımlar.



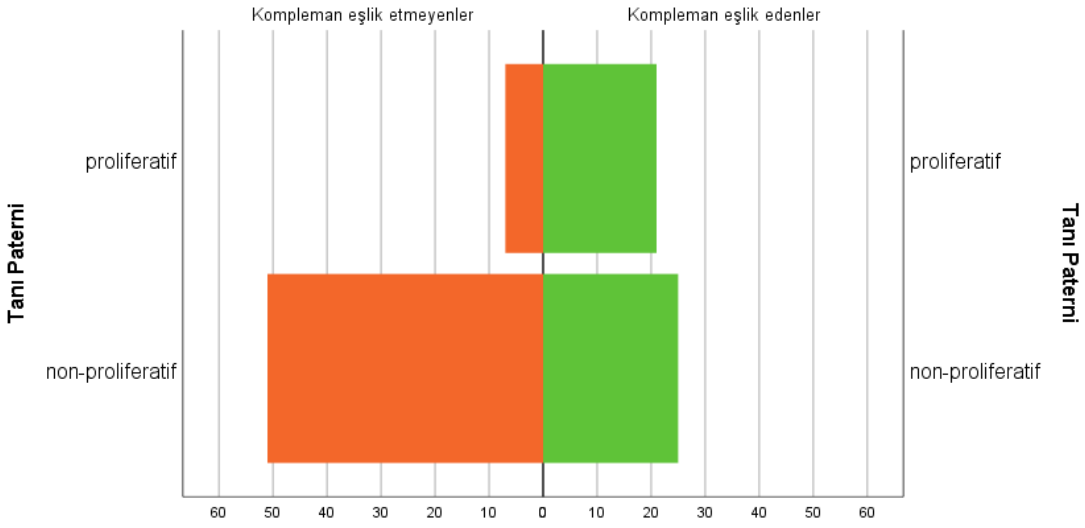
Şekil 4.13. Böbrek Biyopsisi Tanı Paternlerine Göre Kompleman Aktivasyon Sıklığı (n=104)
Kısaltmalar için Bkz: Tablo 4.11

Kompleman birikiminin, tanı paterninin proliferatif ya da non-proliferatif olmasına göre belirgin şekilde farklılaştığı saptanmıştır (Tablo 4.12). Proliferatif paternli olguların %75'inde (21/28) kompleman birikimi eşlik ederken, non-proliferatif paternli olgularda kompleman birikimi daha düşük oranda izlenmiştir (%32,9; 25/76). Buna karşılık, kompleman eşlik etmeyenlerin oranı proliferatif grupta %25 (7/28) iken non-proliferatif grupta %67,1 (51/76) olarak saptanmıştır. İlişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Pearson Chi-Square p=0.000). (Tablo 4.12/Şekil 4.14)

Tablo 4.12. Tanı Paterninin Proliferatif/ Non-proliferatif Özelliklerine Göre Kompleman Birikim Dağılımı

		Tanı Paterni		
		Non-proliferatif	proliferatif	Toplam
Kompleman eşlik etmeyenler	N	51	7	58
	%	**67.1%**	25.0%	55.8%
Kompleman eşlik edenler	N	25	21	46
	%	32.9%	**75.0%**	44.2%
Toplam	N	76	28	104
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Pearson Chi-Square p=0.000



Şekil 4.14. C3 Birikiminin Proliferatif ve Non-proliferatif Paterne Göre Dağılımı (n=104)

Paraprotein Birikimin Olduğu Kompartmanlara Göre Kompleman Birikimi

Kompleman birikiminin böbrekteki histolojik tutulum paterni ile çok belirgin bir ilişkisi olduğu saptanmıştır (Tablo 4.13). Kompleman aktivasyonu, ağırlıklı olarak izole glomerül birikim olan olgularda görülmüş, bu gruptaki 43 hastanın 31'inde (%72.1) kompleman birikimi saptanmıştır. Buna karşılık, damar tutulumunun eşlik ettiği tüm paternlerde (ki bunların hemen hemen hepsinin amiloid birikimi olan hastalardır, Bkz: Tablo 4.8) kompleman birikimi oldukça nadir olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, izole tübülointerstisyel tutulumu olan olgularda da kompleman birikimi daha az oranda saptanmıştır (%27.3).

Tablo 4.13. Böbrek Tutulum Lokalizasyonuna Göre Kompleman Aktivasyon Sıklığı (n=104)

		Glomerül	TI	Glomerül+TI	Glomerül + damar	Glomerül + damar+ TI	TI+damar	Total
Kompleman eşlik etmeyenler	N	12	16	6	8	14	2	58
	%	27.9%	**72.7%**	54.5%	80.0%	87.5%	100.0%	55.8 %
Kompleman eşlik edenler	N	31	6	5	2	2	0	46
	%	**72.1%**	27.3%	45.5%	20.0%	12.5%	0.0%	44.2 %
Toplam	N	43	22	11	10	16	2	104
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0 %

Kısaltmalar: TI, Tübülointerstisyel Alan; Damar, Damar Duvarı.

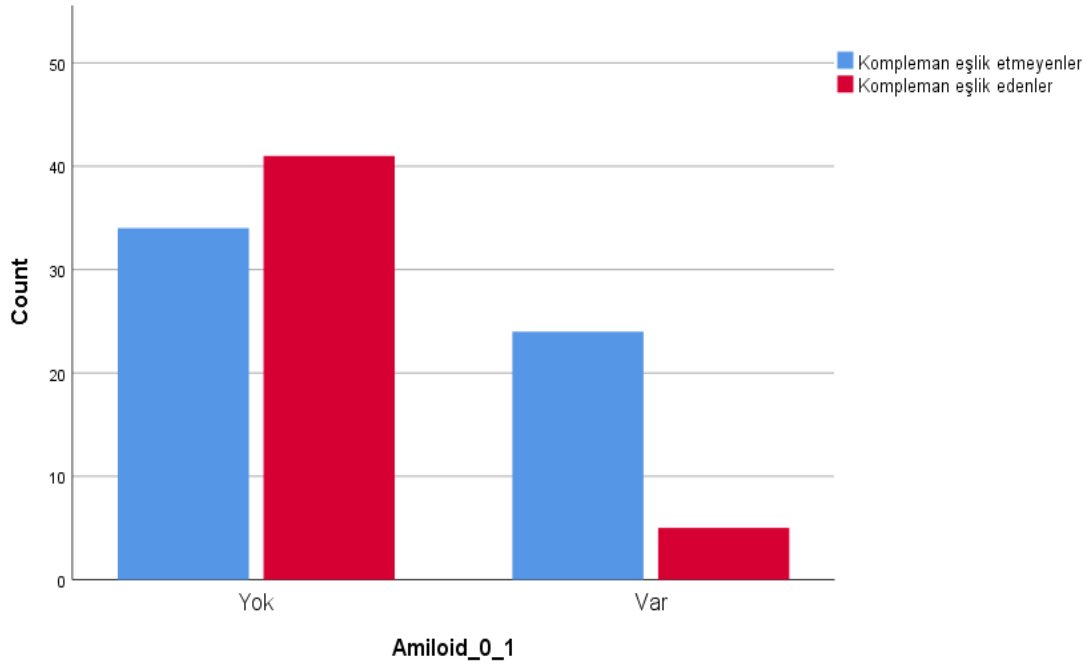
Kompleman Birikimi ile Hafif Zincir Amiloid Birikimi Arasındaki İlişki

Amiloid birikimi ile kompleman aktivasyonu arasında belirgin bir negatif ilişki gözlenmiştir (Tablo 4.14 / Şekil 4.15). Amiloidoz saptanan 29 olgunun yalnızca 5'inde (%17.2) kompleman birikimi mevcut iken, amiloidoz olmayan 75 olguda bu oran çok daha yüksek olarak bulunmuştur (%54.7). Kompleman pozitif olguların büyük çoğunluğu (%89.1) amiloidoz olmayan grupta izlenmiştir.

Tablo 4.14. Kompleman Birikimi ile Hafif Zincir Amiloid Birikimi Arasındaki İlişki (n=104)

		Amiloid Birikimi		
		Yok	Var	Total
Kompleman eşlik etmeyenler	n	34	24	58
	%	45.3%	82.8%	55.8%
Kompleman eşlik edenler	n	41	5	46
	%	54.7%	17.2%	44.2%
Toplam	n	75	29	104
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Pearson Chi-Square p=0.001



Şekil 4.15. Kompleman Birikimi ile Hafif Zincir Amiloid Birikimi Arasındaki İlişki (n=104)

4.3.6 Monoklonal Gammopati Varlığını Destekleyen Laboratuvar Bulgusu Olmayan Hastalar

Çalışma popülasyonumuzda, böbrek biyopsi bulguları dışında monoklonal gammopati varlığını gösteren herhangi bir başka laboratuvar bulgusu olmayan 20 hasta tespit edilmiştir. Bu hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri Tablo 4.15'te özetlenmiştir. Bu özel hasta popülasyonu 20 hastadan oluşmakta olup 17'si (%85) MGRS kategorisinde değerlendirilirken, hafif zincir amiloidozisi saptanan 2 hastanın (%15) AL amiloidozis varlığı katkısıyla, ve kemik iliği plazma hücre oranlarının %10-20 arasında olan bir diğer vakanın klinik olarak MM kabul edilmiş olduğu görülmüştür. Hastaların ortalama yaşı 44.95 (dağılım 18-71) olarak bulunmuş, 10'u (%50) erkek, 10'u (%50) kadın olarak kaydedilmiştir. Hastaların 12'sine (%60) kemik iliği biyopsisi yapılmış olup bu hastaların 9'unda (%75) plazma hücre oranı <%10, 3'ünde (%25) %10-20 aralığında bulunmuştur. Bu hastaların büyük çoğunluğunda plazma hücre oranı düşük olduğundan biyopsi materyaline kappa ve lambda immünohistokimyasal çalışma yapılmamış olduğu görülmüştür, kappa/lambda immünohistokimyasal çalışması yapılmış olan 5 hastadan 4'ünde plazma hücreleri politipik olarak saptanırken birinde Kappa monotipisi tespit edilmiş olduğu görülmüştür. En sık böbrek tanı paternleri PGNMIg (%65) ve MIDD (%25) olarak saptanmıştır. Hastaların %60'ında kompleman birikiminin eşlik ettiği görülmüştür. İki hastada (%10) amiloid birikimi saptanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda (%90) paraproteinemik birikimler glomerüler yerleşimliydi. Tedavi öykülerine ulaşılabilmiş 14 hastanın 4'ü hematolojik hastalığa/hedefe yönelik tedavi almış olup, 6 hastada progresyon saptanmıştır.

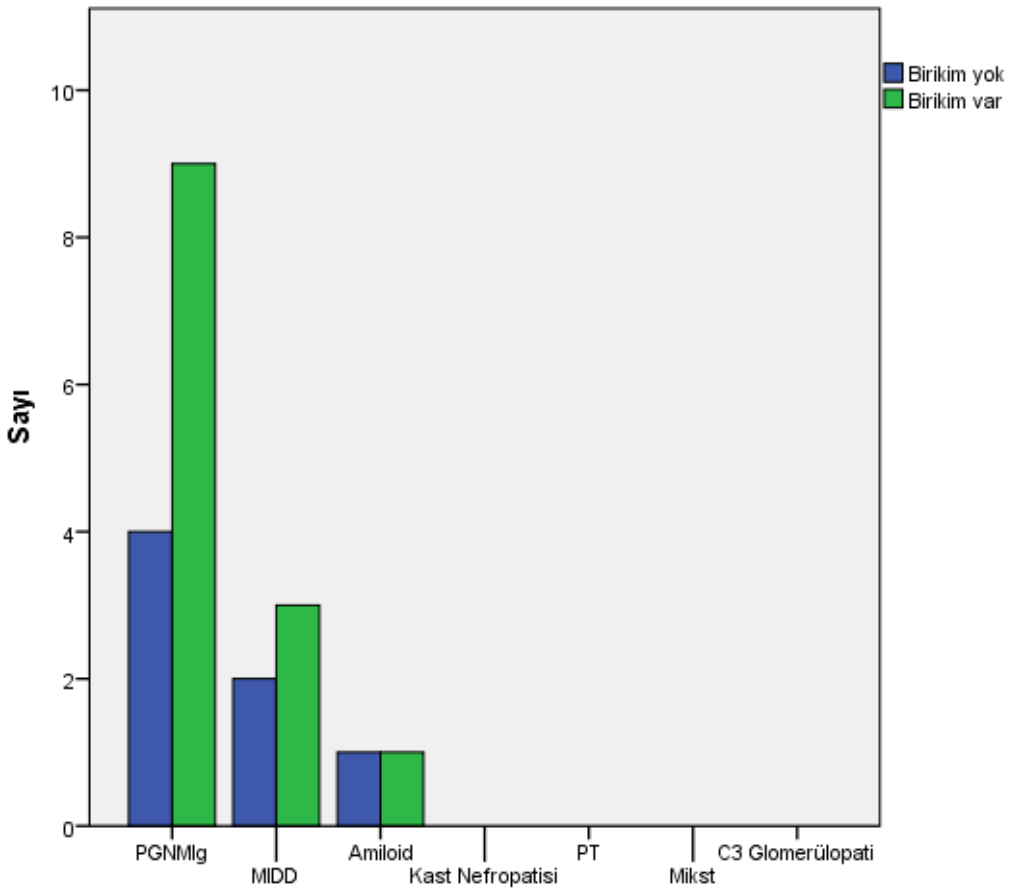
Tablo 4.15 Laboratuvar Bulgusu Olmayan Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri (n=20)

	Yaş/ Cinsiyet	Hematolojik hastalık Tanımı	Kİ bx + Plazma Oranı	KI Plazma Monotipisi	Tanı Patern	Doku Monoklonalite	Amiloid Varlığı	Böbrek Lokasyon	Tedavi	Progresyon
1	*22/E*	*MGRS*	*+ /<%10*	*Politipik*	*PGNMIg*	*IgG Kappa + C3*	-	*Glm*	-	-
2	*23/K*	*MGRS*	***+ /%10-20***	*Politipik*	*PGNMIg*	*IgG Kappa + C3*	-	*Glm*	-	-
3	*44/E*	*MGRS*	-		*PGNMIg*	*IgG Lambda + C3*	-	*Glm*	-	-
4	*23/K*	*MGRS*	*+ / <%10*	*Politipik*	*MIDD*	*IgM Kappa + C3*	-	*Glm*		
5	*59/E*	***AL Amiloidozis(23)***	***+ / %10-20***		*Amiloid*	*AL Amiloid Lambda*	*+*	*Glm + Damar + TI*		
6	*25/K*	*MGRS*	-		*MIDD*	*IgG Lambda + C3*	-	*Glm*	-	-
7	*23/K*	*MGRS*	-		*PGNMIg*	*IgA Lambda*	-	*Glm*	-	-
8	*58/E*	*MGRS*	*+ / <%10*		*MIDD*	*Lambda Hafif Zincir + C3*	-	*Glm*		*+*
9	*63/E*	***MM***	*+/ %10-20*		*PGNMIg*	*IgA Kappa*	-	*Glm*	*+*	-
10	*66/E*	***AL Amiloidozis(23)***	-		*Amiloid*	*AL Amiloid Lambda +C3*	*+*	*Glm + Damar*	*+*	-
11	*56/K*	*MGRS*	-		*MIDD*	*IgM Lambda*	-	*Glm*	-	*+*
12	*57/K*	*MGRS*	-		*PGNMIg*	*IgG Lambda*	-	*Glm*	-	*+*
13	*18/K*	*MGRS*	*+/ <%10*		*PGNMIg*	*IgG Kappa + C3*	-	*Glm*	*+*	*+*
14	*50/K*	*MGRS*	*+ / <%10*		*PGNMIg*	*IgG Kappa + C3*	-	*Glm*	*+*	-
15	*54/E*	*MGRS*	*+ /<%10*		*PGNMIg*	*IgG Kappa + C3*	-	*Glm*	-	*+*
16	*71/E*	*MGRS*	*+/ <%10*	***Kappa monotipik***	*PGNMIg*	*IgM Lambda*	-	*Glm*		-
17	*29/E*	*MGRS*	*+ /<%10*	*Politipik*	*PGNMIg*	*IgG Kappa + C3*	-	*Glm*	-	-
18	*55/E*	*MGRS*	*+/ <%10*		*PGNMIg*	*IgG Kappa*	-	*Glm*		*+*
19	*54/K*	*MGRS*	-		*PGNMIg*	*IgG Kappa + C3 + C1q*	-	*Glm*		-
20	*49/K*	*MGRS*	-		*MIDD*	*IgA Kappa*	-	*Glm*	-	-

Kısaltmalar: PGNMIg, Proliferatif Glomerülonefritler (monoklonal immünoglobulin birikimli proliferatif glomerülonefritler); MIDD, Monoklonal İmmünglobulin Birikim Hastalığı (Monoclonal

Immunoglobulin Deposition Disease), MGRS, Renal Önemi Olan Monoklonal Gammopati; MM, Multipl Myelom, Glm, Glomerül

Bu hasta grubunda kompleman birikiminin dağılımı böbrek biyopsisindeki tanısal paternlerle tutarlı bir ilişki sergilemiştir (Şekil 4.16). Tüm vakalar PGNMIg, MIDD veya hafif zincir amiloidoz tanılı idi. Kompleman aktivasyonu en yüksek oranda PGNMIg tanılı olgularda gözlenmiştir. MIDD ve hafif zincir amiloidoz olgularında dengeli bir dağılım gözlenmiştir.



Şekil 4.16. Monoklonal Gammopati Varlığını Destekleyen Laboratuvar Bulgusu Olmayan Hastalarda Böbrek Biyopsisi Tanı Paternlerine Göre Kompleman Aktivasyon Sıklığı

4.3.7 Özel Olgular

Kompleks Tutulum Gösteren Olgular

Çalışma grubumuzda multipl myelom öyküsü bulunan 66 yaşındaki bir kadın hastada renal biyopside monoklonal IgG lambda ve C3'ün mezengial alanda, lambda hafif zincirinin kast ve proksimal tübüllerde birikimi ile birlikte, damar duvarı ve silendirlerde AL amiloid birikimi saptanmıştır. Bu bulgular birden fazla glomerüler kompartmanın (glomerül, proksimal tübül, kast yapıları ve damarlar) farklı morfolojik paternlerle aynı anda tutulduğu bir tabloya işaret etmektedir. Hastanın SPEP ve UPEP çalışmalarında serbest lambda paraproteini saptanmış, kemik iliği biyopsisinde plazma hücrelerinde lambda monotipisi gösterilmiştir. Hastanın kemoterapi alma öyküsü mevcuttur. Hasta eGFR slope sonuçları ile değerlendirildiğinde böbrek hastalığının progrese olmadığı görülmüştür. Hasta halen hayattadır.

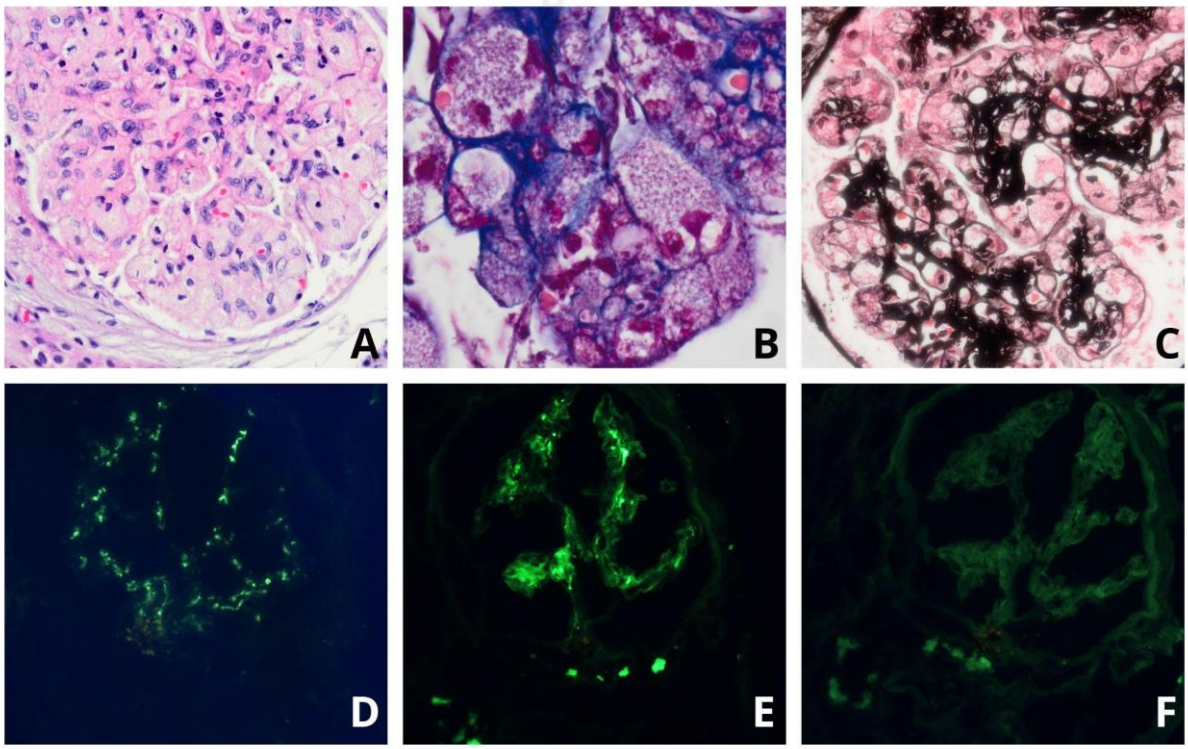
Monoklonal Gammopati İlişkili C3 Glomerülopatisi Tanılı Olgu

Çalışmamızda serum elektroforezinde IgG kappa monoklonal bandı saptanan bir hastada renal biyopside C3 glomerülopatisi tanısı konmuştur. Histopatolojik incelemede izole ve kuvvetli glomerüler C3 birikimi ile karakterize proliferatif glomerülonefrit izlenmiştir. İmmünfloresan mikroskopide glomerüllerde sadece C3 pozitifliği izlenmiş, immünoglobülin, hafif zincir veya klasik kompleman komponentlerinin depolanması gözlenmemiştir. İlginç olarak, interstisyel mesafedeki plazma hücrelerinin immünohistokimyasal çalışmada kappa ağırlıklı boyandığı görülmüştür. Literatürde C3 glomerülopatili hastaların önemli bir kısmında monoklonal gammopati birlikteliği bildirilmektedir (20). Bu olgu, monoklonal gammopati varlığında dahi klasik monoklonal immünoglobulin depo hastalığı bulguları olmaksızın C3 glomerülopatisi gelişebileceğini göstermesi açısından önem taşımaktadır.

İntrakapiller Histiositler ve Kristaloid Yapılar ile Seyreden PGNMIg

51 yaş kadın hastaya ait böbrek iğne biyopsisinde glomerüllerin bir kısmında kapiller lümenlerin belirgin şekilde köpüksü görünümde histiositik hücrelerle dolu olduğu izlendi; bu hücrelerin histiositik kökeni CD68 ile doğrulandı. Işık mikroskopide söz konusu hücreler içinde PAS ve gümüş (GMS/Jones) negatif, trikrom ile fuksinofilik boyanan globüler materyal dikkati çekti. İmmünfloresan incelemede glomerüler depozitlerde IgM kappa hafif zincir birikimi ile birlikte kompleman proteininin (C3) eşlik ettiği izlendi. Ayrıca bazı tübül lümenlerinde iğnemsi kristaloid silendirler saptandı. Paraprotein birikimi intraglomerüler olduğu ve endokapiller proliferasyona neden olduğu için PGNMIg olarak değerlendirildi.

Klinik öyküsünde multipl myelom tanısı olduğu ve kemoterapi + otolog kök hücre infüzyon tedavisi aldığı bildirilmiştir (Resim 4.6).



Resim 4.6**.** İntrakapiller Histiosit Birikimi ve Monoklonal IgM Depozitleri

(A) H&E: glomerül kapiller lümenlerinde köpüksü görünümde intrakapiller histiositik hücre birikimi (x20). (B) Masson Trikrom: intrakapiller histiositler içinde fuksinofilik globüler materyal (x40). (C)

Jones metanamin gümüş (JMS): aynı materyalin gümüş negatif görünümü (x20). (D–F) İmmünfloresan: glomerüler kapiller duvar/mezangial alanda IgM birikimi ile birlikte hafif zincir dağılımı gösterilmiştir (D: IgM, E: κ, F: λ); bulgular monoklonal immünoglobulin/paraprotein ilişkili glomerülopati ile uyumludur.

Laboratuar Bulguları Ortaya Çıkmadan Biyopsi ile Saptanan Monoklonal Birikim

Önceden multipl miyelom tanısı bulunan bir hastada 2017 yılında böbrek iğne biyopsisi yapılmış ve böbrek dokusunda monoklonal paraprotein birikimi ile uyumlu bulgular saptanmıştır (tanı paterni: hafif zincir amiloidoz). Biyopsi alındığı dönemde hematolojik laboratuvar değerlendirmesinde SPEP/UPEP negatif, serbest hafif zincir κ/λ oranı normal olup belirgin bir paraprotein yükü gösterilememiştir. Buna karşın hastanın izleminde yaklaşık 3 yıl sonra SPEP ve serbest hafif zincir testlerinde bozulma gelişmiş ve hematolojik aktivite yeniden belirginleşmiştir. Bu olgu, bazı hastalarda böbrek tutulumunun hematolojik/laboratuvar kanıtı olmaksızın ortaya çıkabildiğini ve renal biyopsi bulgularının, izlem ve yeniden değerlendirme açısından klinik olarak yönlendirici olabileceğini göstermesi bakımından dikkat çekicidir.

4.4 Temel Korelasyon Analizleri

4.4.1 Tanı Paternlerinin Tutulum Lokalizasyonu ile İlişkisi

Tanıların, tutulumun gözlendiği anatomik kompartmanlarla ilişkisi Tablo 4.16'da detaylandırılmıştır. PGNMIg, büyük ölçüde (%74.4) izole glomerüler tutulum ile ilişkilidir. Hafif zincir amiloidoz, diğer tanılardan belirgin şekilde ayrışarak, damar duvarı tutulumunun eşlik ettiği paternlerle (glomerül+damar ve glomerül + damar + TI) ilişki göstermiştir (sırasıyla bu grupların %90.0 ve %93.8'i). Tübülointerstisyel hastalıklar olan Kast Nefropatisi ve PT, ağırlıklı olarak izole tübülointerstisyel kompartmanda yoğunlaşmıştır. MIDD olguları heterojen bir dağılıma sahip olup, izole glomerüler (%20.9) ve kombine glomerül+TI (%45.5) paternlerinde görülebilmektedir. Mikst Patern tanılı olgular ise en sık izole tübülointerstisyel (%40.9) tutulum grubunda yer almış, ayrıca tübülointerstisyel+damar tutulumu gösteren tüm olgular (%100) bu tanıyı almıştır. Bu bulgular, monoklonal immünoglobulin/paraprotein ilişkili böbrek hastalıklarında

spesifik tanıların karakteristik tutulum lokalizasyon paternleri ile ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin tanıya yönelik ipuçları barındırabileceğini göstermektedir.

Tablo 4.16. Tanı Paternlerinin Tutulum Lokalizasyonu ile İlişkisi (n=104)

			Glomerül	TI	Glomerül + TI	Glomerül + damar	Glomerül + damar+ TI	TI+damar	Toplam
Tanı Paterni	PGNMIg	N	32	0	2	1	0	0	35
		%	74.4%	0.0%	18.2%	10.0%	0.0%	0.0%	33.7%
	MIDD	n	9	1	5	0	0	0	15
		%	20.9%	4.5%	45.5%	0.0%	0.0%	0.0%	14.4%
	Hafif Zincir Amiloid	n	1	0	0	9	15	0	25
		%	2.3%	0.0%	0.0%	90.0%	93.8%	0.0%	24.0%
	Kast Nefropatisi	n	0	7	0	0	0	0	7
		%	0.0%	31.8 %	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	6.7%
	PT	n	0	5	1	0	0	0	6
		%	0.0%	22.7 %	9.1%	0.0%	0.0%	0.0%	5.8%
	Mikst	n	0	9	3	0	1	2	15
		%	0.0%	40.9 %	27.3%	0.0%	6.3%	100.0%	14.4%
	C3 Glomerülopati	n	1	0	0	0	0	0	1
		%	2.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%
Toplam		n	43	22	11	10	16	2	104
		%	100.0%	100. 0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

4.4.2. İmmünfloresan Bulgular ile Böbrek Tutulum Paterni Arasındaki İlişki

Doku Monoklonalitesinin Tanı Paternlerine Göre Dağılımı

Doku monoklonalitesinin dağılımının, histolojik tanı paternlerine göre değişimi Tablo 4.17 / Şekil 4.17'de gösterilmiştir. PGNMIg tanısı, IgG dominant monoklonalite ile belirgin bir ilişki göstermiştir. IgG birikimi olan hastaların %82.1'i (23/28) bu tanıyı almıştır. PGNMIg tanısı alan olguların

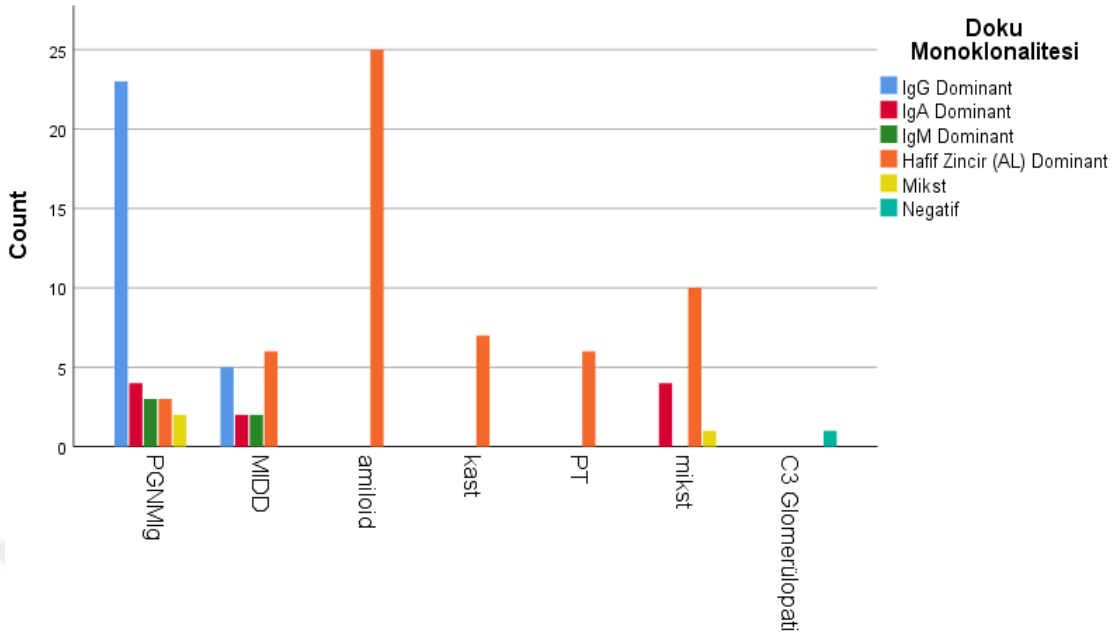
%65,7'sinde IgG-dominant monoklonal birikim saptandı; olguların %48,6'sında ise IgG-kappa monoklonalitesi mevcuttu. Hafif zincir amiloidoz olguları ile tübülointerstisyel hastalıklar olan kast nefropatisi ve PT tamamen hafif zincir birikimi ile ilişkili bulunmuştur. MIDD tanısı heterojen bir dağılıma sahiptir.
Mikst monoklonalite ve poliklonal birikim gösteren az sayıdaki olgu ise tamamen PGNMIg ve mikst patern tanı grubunda yer almıştır.

Tablo 4.17. Tanı Paternleri ile Doku Monoklonalitesi Arasındaki İlişki (n=104)

			Doku Monoklonalitesi						Toplam
			IgG Dominant	IgA Dominant	IgM Dominant	Hafif Zincir (AL) Dominant	Mikst	Negatif	
Tanı Paterni	PGNMIg	n	23	4	3	3	2	0	35
		%	82.1%	40.0%	60.0%	5.3%	66.7%	0.0%	33.7%
	MIDD	n	5	2	2	6	0	0	15
		%	17.9%	20.0%	40.0%	10.5%	0.0%	0.0%	14.4%
	Hafif Zincir Amiloid	n	0	0	0	25	0	0	25
		%	0.0%	0.0%	0.0%	43.9%	0.0%	0.0%	24.0%
	Kast nefropatisi	n	0	0	0	7	0	0	7
		%	0.0%	0.0%	0.0%	12.3%	0.0%	0.0%	6.7%
	PT	n	0	0	0	6	0	0	6
		%	0.0%	0.0%	0.0%	10.5%	0.0%	0.0%	5.8%
	Mikst	n	0	4	0	10	1	0	15
		%	0.0%	40.0%	0.0%	17.5%	33.3%	0.0%	14.4%
	C3 Glomerülopati	n	0	0	0	0	0	1	1
		%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	1.0%
Toplam		n	28	10	5	57	3	1	104
		%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

*Mikst monoklonalite kategorisi, aynı böbrek biyopsisinde iki farklı ağır zincir sınıfının (örn., IgG+IgM, IgA+IgM) birlikte birikim gösterdiği olguları ifade eder. Bu olgulara yer yer kompleman birikimi de eşlik etmektedir. Negatif kategorisi ise anlamlı bir monoklonal birikim saptanmayan olguları içerir.

*****Tanı paternlerinden Mikst Patern ise, aynı biyopsi örneğinde iki veya daha fazla farklı paraprotein ilişkili böbrek lezyon paterninin (örn., amiloidoz, MIDD, PT, Kast nefropatisi) kombinasyonunu tanımlar.



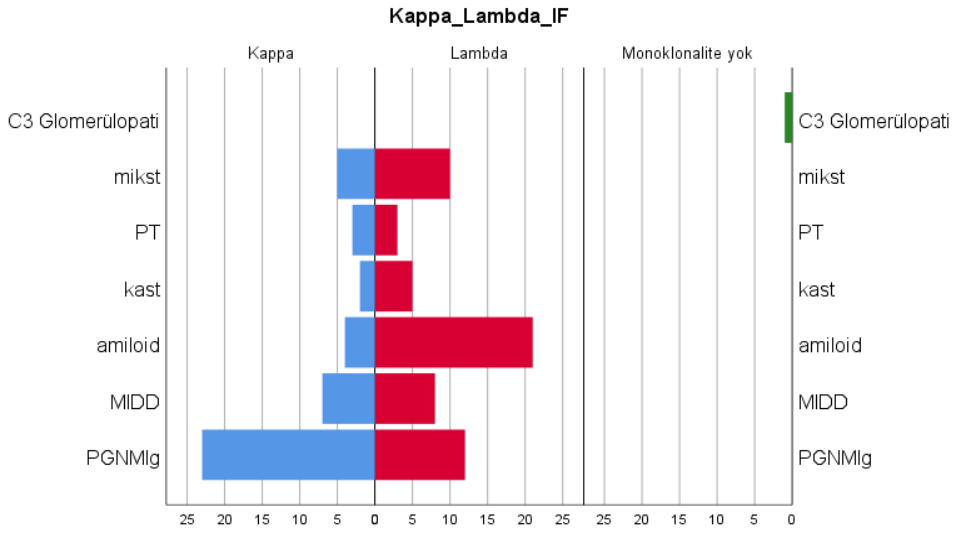
Şekil 4.17. Tanı Paternleri ile Doku Monoklonalitesi Arasındaki İlişki (n=104)

İmmünfloresan Hafif Zincir Tipinin Tanı Paternlerine Göre Dağılımı

İmmünfloresan incelemede saptanan hafif zincir tipi (kappa veya lambda) ile böbrek tanı paterni arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ilgi çekici bulgular elde edilmiştir (Tablo 4.18 / Şekil 4.18). Toplam 104 hastanın 44'ünde (%42.3) kappa, 59'unda (%56.7) lambda hafif zincir birikimi saptanırken, 1 hastada (%1) monoklonalite izlenmemiştir. Hafif zincir amiloidoz tanılı 25 hastanın 21'inde (%84) lambda hafif zincir birikimi izlenirken, sadece 4'ünde (%16) kappa birikimi saptanmıştır. Bu bulgu, amiloidozda lambda hafif zincir baskınlığının belirgin olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, PGNMIg tanılı 35 hastanın 23'ünde (%65.7) kappa, 12'sinde (%34.3) lambda hafif zincir birikimi izlenmiştir. MIDD tanılı 15 hastada hafif zincir dağılımı dengeli görünümdedir (kappa: 7 hasta, %46.7; lambda: 8 hasta, %53.3). Mikst tip tutulumu olan 15 hastanın 10'unda (%66.7) lambda hafif zincir birikimi saptanmıştır. Monoklonalite saptanmayan 1 hastada C3 glomerülopatisi tanısı konmuştur. Lambda hafif zincir birikimi non-proliferatif patern gösteren hastalarda anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür; proliferatif patern genelinde ise kappa ve lambda hafif zincir dağılımının daha homojen olduğu saptanmıştır (Pearson Chi-square p=0.034) (Tablo 4.19).

Tablo 4.18. İmmünfloresan Hafif Zincir Tipinin Tanı Paternlerine Göre Dağılımı (n=104)

		Tanı Paterni							Total
		PGNMIg	MIDD	Amiloid	Kast nefropatisi	PT	Mikst	C3 Glomerülopati	
Kappa	n	23	7	4	2	3	5	0	44
	%	65.7%	46.7%	16.0%	28.6%	50.0%	33.3%	0.0%	42.3%
Lambda	n	12	8	21	5	3	10	0	59
	%	34.3%	53.3%	84.0%	71.4%	50.0%	66.7%	0.0%	56.7%
Monoklonalite yok	n	0	0	0	0	0	0	1	1
	%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	1.0%
Toplam	n	35	15	25	7	6	15	1	104
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%



Şekil 4.18. İmmünfloresan Hafif Zincir Tipinin Tanı Paternlerine Göre Dağılımı

Tablo 4.19. Tanı Paterninin Proliferatif/Non-proliferatif Olmasına Göre IF Hafif Zincir Dağılımı

			Kappa_Lambda_IF			
			Kappa	Lambda	Monoklonalite yok	Total
Tanı Paterni	Non-proliferatif	N	28	48	0	76
		Tanı paterni arasında %	36.8%	**63.2%**	0.0%	100.0%
		Kappa Lambda IF oranı arasında %	63.6%	81.4%	0.0%	73.1%
		Toplam vakalar arasında %	26.9%	46.2%	0.0%	73.1%
	Proliferatif	N	16	11	1	28
		Tanı paterni arasında %	**57.1%**	39.3%	3.6%	100.0%
		Kappa_Lambda_IF oranı arasında %	36.4%	18.6%	100.0%	26.9%
		Toplam vakalar arasında %	15.4%	10.6%	1.0%	26.9%
Toplam		n	44	59	1	104
		Tanı paterni arasında %	42.3%	56.7%	1.0%	100.0%
		Kappa Lambda IF oranı arasında %	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		Toplam vakalar arasında %	42.3%	56.7%	1.0%	100.0%

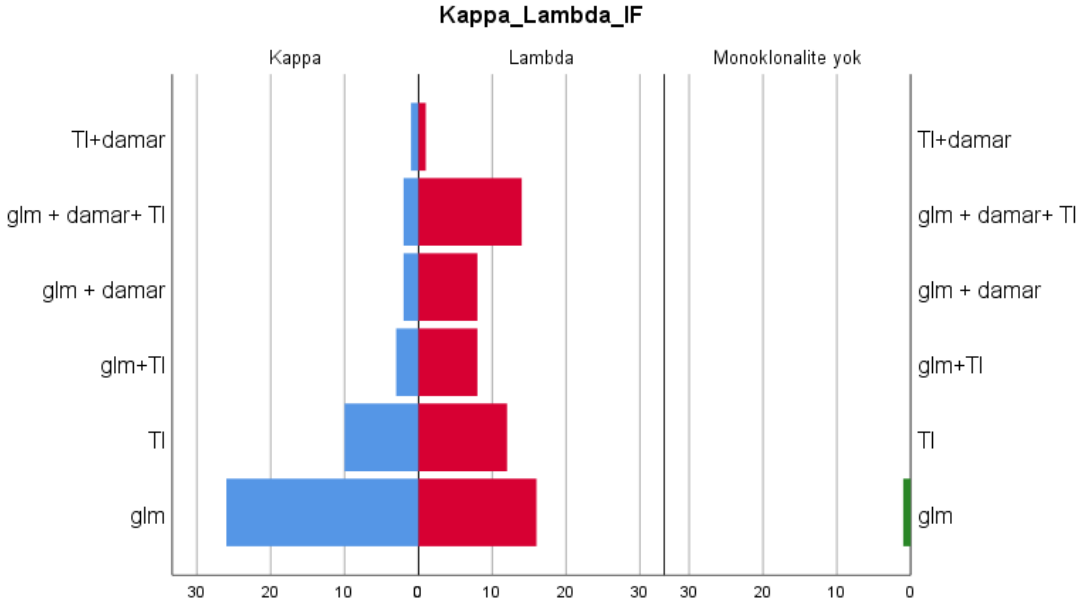
Pearson Chi-square p=0.034

İmmünfloresan Hafif Zincir Tipi ile Böbrek Tutulum Lokasyonu Arasındaki İlişki

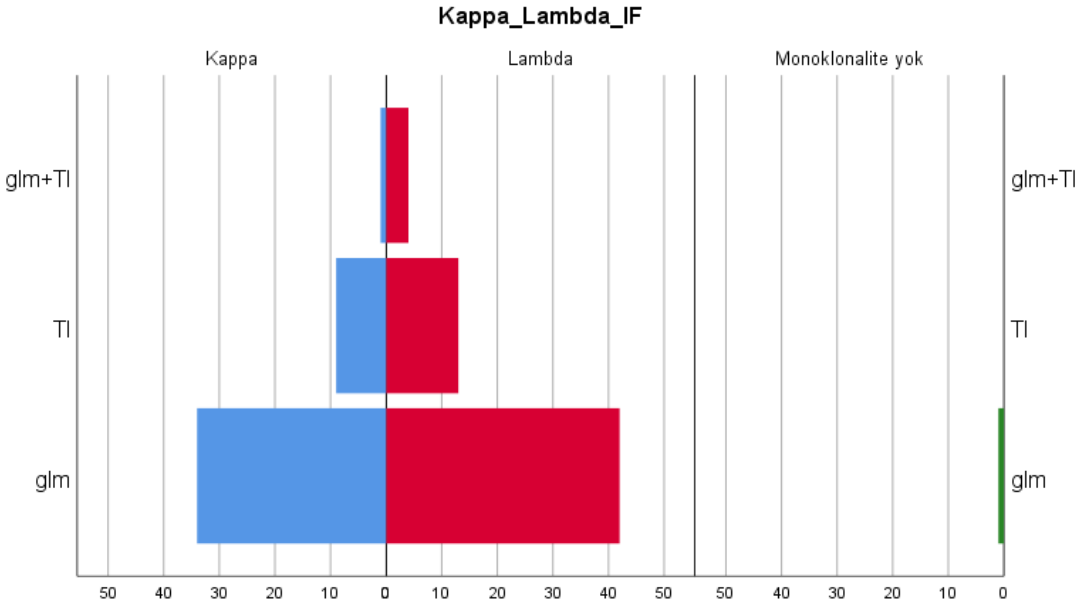
İmmünfloresan hafif zincir tipi ile böbrek tutulumunun anatomik dağılımı arasında belirgin farklılıklar saptanmıştır (Tablo 4.20 / Şekil 4.19). Kappa pozitif 44 hastanın 26'sında (%59.1) sadece glomerüler tutulum izlenirken, lambda pozitif 59 hastanın sadece 16'sında (%27.1) izole glomerüler tutulum saptanmıştır. Lambda pozitif hastalarda çoklu ve yaygın tutulum belirgin şekilde daha sıktır. Lambda pozitif hastaların 14'ünde (%23.7) glomerül, damar ve tübülointerstisyel alanın birlikte tutulduğu kompleks tutulum izlenirken, bu oran kappa pozitif hastalarda sadece %4.5 (2 hasta) idi. Ayrıca lambda pozitif hastaların %38.9'unda (23 hasta) damar tutulumu eşlik ederken, kappa pozitif hastalarda bu oran %11.3 (5 hasta) olarak bulunmuştur. Monoklonalite saptanmayan bir hastada ise izole glomerüler tutulum izlenmiştir. Basitleştirilmiş tutulum paternlerine göre değerlendirildiğinde (glomerül, TI, Glomerül + TI) (Şekil 4.20), kappa ve lambda pozitif hastalar arasında belirgin fark saptanmamıştır.

Tablo 4.20. İmmünfloresan Hafif Zincir Tipinin Böbrek Lokasyonuna Göre Dağılımı

			Kappa Lambda IF			
			Kappa	Lambda	Monoklonalite yok	Total
Böbrek Lokasyon	Glomerül	N	26	16	1	43
		%	59.1%	27.1%	100.0%	41.3%
	TI	N	10	12	0	22
		%	22.7%	20.3%	0.0%	21.2%
	Glomerül+TI	N	3	8	0	11
		%	6.8%	13.6%	0.0%	10.6%
	Glomerül+ damar	N	2	8	0	10
		%	4.5%	13.6%	0.0%	9.6%
	Glomerül+ damar+ TI	N	2	14	0	16
		%	4.5%	**23.7%**	0.0%	15.4%
	TI+damar	N	1	1	0	2
		%	2.3%	1.7%	0.0%	1.9%
Toplam		N	44	59	1	104
		%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%



Şekil 4.19. İmmünfloresan Hafif Zincir Tipinin Böbrek Lokasyonuna Göre Dağılımı



Şekil 4.20. İmmünfloresan Hafif Zincir Tipinin Sadeleştirilmiş Böbrek Lokasyonuna Göre Dağılımı

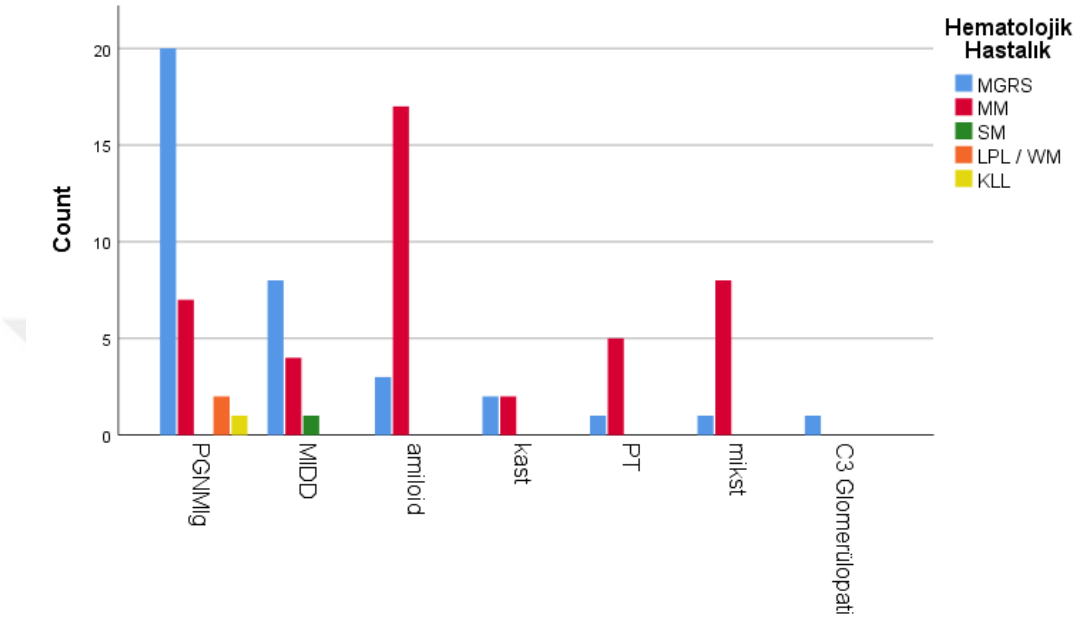
4.4.3 Hematolojik Veriler ile Böbrek Tanı Paterni Arasındaki İlişki

Hematolojik hastalık tipi ile böbrek tutulum paterni arasındaki ilişki Tablo 4.21 / Şekil 4.21'de gösterilmiştir. MGRS tanılı hastalarda en sık görülen böbrek paterni PGNMIg (%55,6) iken, MM tanılı hastalarda en sık görülen patern hafif zincir amiloidoz (%39,5) olarak saptanmıştır. MIDD paterni ise MGRS hastalarında %22,2, MM hastalarında %9,3 oranında izlenmiştir. Diğer hematolojik hastalıklar (SM, LPL/WM, KLL) hasta sayılarının az olması nedeniyle değerlendirmeye alınamamıştır. Non-proliferatif patern MM tanısı olan/alan hastalarda yoğunlaşmış, MGRS grubunda ise proliferatif ve non-proliferatif patern arasında daha homojen bir dağılım olduğu görülmüştür (Tablo 4.22).

Tablo 4.21. Hematolojik Veriler ile Böbrek Tanı Paterni Arasındaki İlişki (n=83)

		MGRS	MM	SM	LPL / WM	KLL	Toplam
PGNMIg	N	20	7	0	2	1	30
	%	**55.6%**	16.3%	0.0%	100.0%	100.0%	36.1%
MIDD	N	8	4	1	0	0	13
	%	22.2%	9.3%	100.0%	0.0%	0.0%	15.7%
Hafif zincir amiloid	N	3	17	0	0	0	20
	%	8.3%	**39.5%**	0.0%	0.0%	0.0%	24.1%
Kast	N	2	2	0	0	0	4
	%	5.6%	4.7%	0.0%	0.0%	0.0%	4.8%
PT	N	1	5	0	0	0	6
	%	2.8%	11.6%	0.0%	0.0%	0.0%	7.2%
Mikst	N	1	8	0	0	0	9
	%	2.8%	18.6%	0.0%	0.0%	0.0%	10.8%
C3 Glomerülopati	N	1	0	0	0	0	1
	%	2.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.2%
Toplam	N	36	43	1	2	1	83
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Kısaltmalar: MGRS, Renal Önemi Olan Monoklonal Gammopati; MM, Multipl Myelom; SM, Smoldering Myelom; LPL, Lenfoplazmasitik Lenfoma; WM, Waldenström Makroglobülinemisi; KLL, Kronik Lenfositik Lösemi



Şekil 4.21. Hematolojik Hastalık Tipi ile Böbrek Tanı Paterni Arasındaki İlişki (n=83)

Tablo 4.22. Hematolojik Veriler ile Böbrek Tanı Paterninin Proliferatif/Non-Proliferatif Olması Arasındaki İlişki (n=83)

		Hematolojik Tanı					Toplam
		MGRS	MM	SM	LPL / WM	KLL	
Tanı Paterni	non-proliferatif	19	39	1	0	0	59
	proliferatif	17	4	0	2	1	24
Toplam		36	43	1	2	1	83

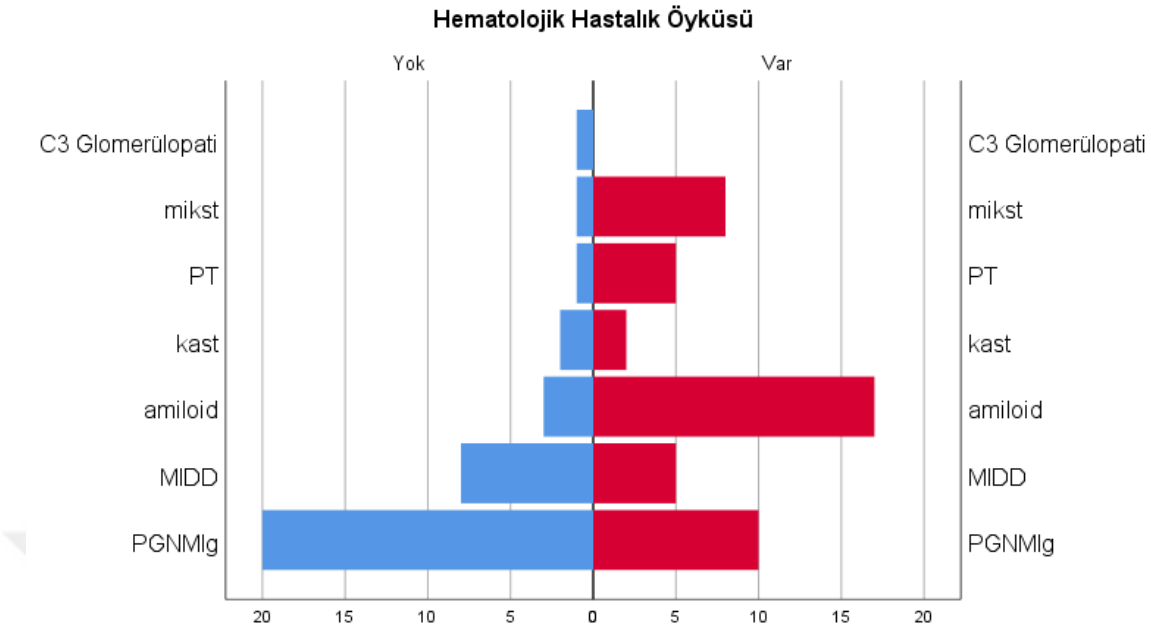
Pearson Chi-square p=0.000

Hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlama durumu ile böbrek tanı paterni arasındaki ilişki değerlendirildiğinde de benzer bulgular elde edilmiştir (Tablo

4.23/Şekil 4.22). Hafif zincir amiloidoz tanılı 20 hastanın 17'i (%85) hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlarken, sadece 3 hasta (%15) hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlamadı. Bu bulgu, hafif zincir amiloidozun genellikle hematolojik tanı kriterlerinin eşlik ettiği/karşılandığı hasta grubunda izlendiğini göstermektedir. Buna karşılık, PGNMIg ve MIDD tanılı hastaların büyük çoğunluğu hematolojik neoplazi tanı kriterlerini karşılamıyordu (sırasıyla %66.7 ve %61.5). Bu paternlerin sıklıkla paraneoplazi ile ilgili ilk bulgu olarak ortaya çıktığı görülmektedir. PT tanılı 6 hastanın 5'i (%83.3) ve mikst tip tutulumu olan 9 hastanın 8'inde (%88.9) hematolojik neoplazi tanı kriterlerini karşılıyordu.

Tablo 4.23. Hematolojik Neoplazi Kriterlerini Sağlama Durumu ile Böbrek Tanı Paterni Arasındaki İlişki (n=83)

			Tanı Paterni							
			PGNMIg	MIDD	amiloid	kast	PT	mikst	C3 Glomerülopati	Total
Hematolojik Hastalık Verisi	Yok	N	20	8	3	2	1	1	1	36
		%	66.7%	61.5%	15.0%	50.0%	16.7%	11.1%	100.0%	43.4%
	Var	N	10	5	17	2	5	8	0	47
		%	33.3%	38.5%	**85.0%**	50.0%	83.3%	88.9%	0.0%	56.6%
Toplam		N	30	13	20	4	6	9	1	83
		%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%



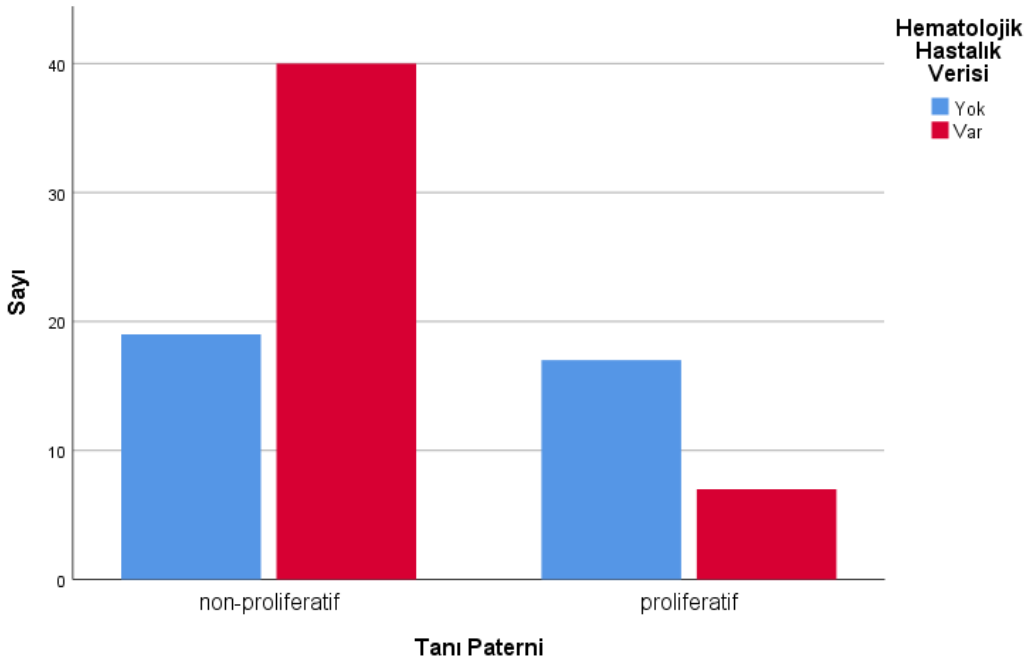
Şekil 4.22. Hematolojik Hastalık Verisi ile Böbrek Tanı Paterni Arasındaki İlişki (n=83)

Tanı paterninin proliferatif/non-proliferatif olması ile hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlama durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo 4.24/Şekil 4.23). Non-proliferatif grupta hematolojik neoplazi kriterlerini sağlayan olgular daha sık izlenmiş olup, 59 olgunun 40'ı (%67,8) kriterleri sağlarken 19'u (%32,2) sağlamamaktadır. Buna karşılık proliferatif grupta hematolojik neoplazi kriterlerini sağlamayan olgular baskın olup, 24 olgunun 17'si (%70,8) kriterleri sağlamazken yalnızca 7'si (%29,2) kriterleri sağlamaktadır. Bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Pearson Chi-Square p=0,001).

Tablo 4.24. Proliferatif/Non-proliferatif Patern ile Hematolojik Neoplazi Tanı Kriterlerini Sağlama Arasındaki İlişki (n=83)

			Hematolojik Hastalık Verisi		
			Yok	Var	Toplam
Tanı Paterni	non-proliferatif	N	19	40	59
		%	32.2%	**67.8%**	100.0%
	proliferatif	N	17	7	24
		%	70.8%	29.2%	100.0%
Toplam		N	36	47	83
		%	43.4%	56.6%	100.0%

Pearson Chi-Square p=0.001



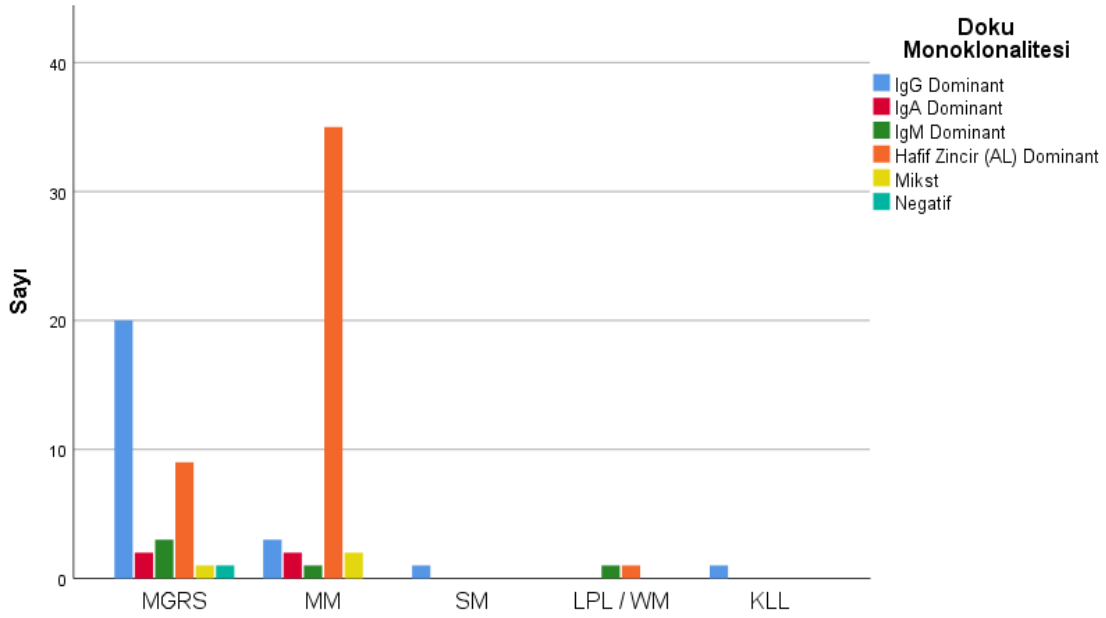
Şekil 4.23. Proliferatif/non-proliferatif Patern ile Hematolojik Neoplazi Tanı Kriterlerini Sağlama Arasındaki İlişki (n=83)

4.4.4 Hematolojik Veri ile Doku Monoklonalitesi Arasındaki İlişki

Doku monoklonalite paternleri hematolojik tanı alt tiplerine göre değerlendirildiğinde (Tablo 4.25 / Şekil 4.24), MGRS olgularında en sık IgG-dominant monoklonalite izlendi (20/36, %55,6); bunu hafif zincir (AL) dominant patern izledi (9/36, %25,0). MGRS grubunda IgM-dominant monoklonalite 3/36 (%8,3) ve IgA-dominant monoklonalite 2/36 (%5,6) oranında saptanırken, mikst patern 1/36 (%2,8) ve negatif 1/36 (%2,8) olguda izlendi. MM grubunda ise doku monoklonalitesi belirgin olarak hafif zincir (AL) dominant paternle karakterizeydi (35/43, %81,4).

Tablo 4.25. Hematolojik Veri ile Doku Monoklonalitesi Arasındaki İlişki (n=83)

			MGRS	MM	SM	LPL / WM	KLL	Total
Doku Monoklonalitesi	IgG Dominant	n	20	3	1	0	1	25
		%	**55.6%**	7.0%	100.0%	0.0%	100.0%	30.1%
	IgA Dominant	n	2	2	0	0	0	4
		%	5.6%	4.7%	0.0%	0.0%	0.0%	4.8%
	IgM Dominant	n	3	1	0	1	0	5
		%	8.3%	2.3%	0.0%	50.0%	0.0%	6.0%
	Hafif Zincir (AL) Dominant	n	9	35	0	1	0	45
		%	**25.0%**	**81.4%**	0.0%	50.0%	0.0%	54.2%
	Mikst	n	1	2	0	0	0	3
		%	2.8%	4.7%	0.0%	0.0%	0.0%	3.6%
	Negatif	n	1	0	0	0	0	1
		%	2.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.2%
Total		n	36	43	1	2	1	83
		%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%



Şekil 4.24. Hematolojik Veri ile Doku Monoklonalitesi Arasındaki İlişki (n=83)

4.4.5 Kemik İliği Bulguları ile Böbrek Tanı Paterni Arasındaki İlişki

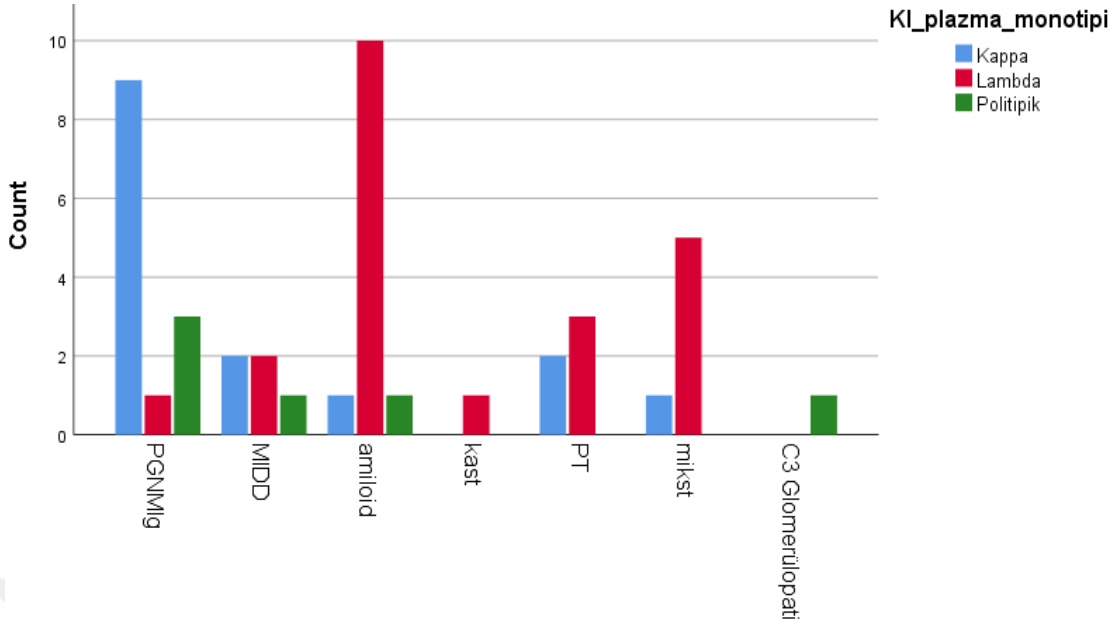
Kemik iliği biyopsisi, hastaların 59'unda uygulanmış olup (%57.8) bu hastalara ait 43 biyopsi raporu değerlendirilebilmiştir. Değerlendirilebilen biyopsi raporlarına göre KI plazma hücre monotipisi ile böbrek tanı paterni arasındaki ilişki çıkarılmıştır (Tablo 4.26 / Şekil 4.25). Hafif zincir amiloidoz tanılı 12 hastanın 10'unda (%83.3) kemik iliğinde lambda monotipisi saptanırken, sadece 1'inde (%8.3) kappa monotipisi izlendi. Bu bulgu, böbrek immünfloresanında hafif zincir amiloidozlu hastaların %76'sında lambda birikimi saptanması ile tam uyumludur. PGNMIg tanılı 13 hastanın 9'unda (%69.2) KI'da kappa monotipisi, 1'inde (%7.7) lambda monotipisi saptandı. Bu bulgu da böbrek immünfloresanında PGNMIg'li hastaların %62.9'unda kappa birikimi olması ile uyumludur. MIDD tanılı 5 hastada KI'da kappa ve lambda monotipisi eşit dağılım gösterirken (her biri %40), bu da böbrek immünfloresanındaki dengeli dağılımı (%46.7 kappa, %53.3 lambda) desteklemektedir. Mikst tip paternde tutulumu olan 6 hastanın 5'inde (%83.3) kemik iliğinde lambda monotipisi saptanması, mikst tip paternde böbrek immünfloresanında lambda baskınlığı (%60) ile uyumludur.

Tablo 4.26. Kemik İliği Plazma Hücre Monotipisi ile Böbrek Tanı Paterni Arasındaki İlişki (n=43)

		KI Plazma Monotipisi			
		Kappa	Lambda	Politipik	Toplam
PGNMIg	N	9	1	3	13
	%	69.2%	7.7%	23.1%	100.0%
MIDD	N	2	2	1	5
	%	40.0%	40.0%	20.0%	100.0%
Hafif Zincir Amiloid	N	1	10	1	12
	%	8.3%	83.3%	8.3%	100.0%
Kast nefropatisi	N	0	1	0	1
	%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
PT	N	2	3	0	5
	%	40.0%	60.0%	0.0%	100.0%
Mikst	N	1	5	0	6
	%	16.7%	83.3%	0.0%	100.0%
C3 Glomerülopati	N	0	0	1	1
	%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
Toplam	N	15	22	6	43
	%	34.9%	51.2%	14.0%	100.0%

Kısaltmalar: PGNMIg, Proliferatif Glomerülonefritler (monoklonal immünoglobulin birikimli proliferatif glomerülonefritler; MIDD, Monoklonal İmmünglobulin Birikim Hastalığı (Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease).

Mikst Patern, aynı biyopsi örneğinde iki veya daha fazla farklı paraprotein ilişkili böbrek lezyon paterninin (örn., hafif zincir amiloidoz, MIDD, PT, Kast nefropatisi) kombinasyonunu tanımlar.



Şekil 4.25. Böbrek Tanılarının Kemik İliği Monoklonalite Tiplerine Göre Dağılımı (n=43)
Sütun grafiği, her bir böbrek tanısı (PGNMIg, Amiloidoz, vb.) için kemik iliği monoklonalite tiplerinin (Kappa, Lambda, Politipik) oransal dağılımını göstermektedir. Kısaltmalar için Bkz: Tablo 4.24

Kemik iliği plazma hücre oranı, hematolojik hastalık tipi ve böbrek tutulum paterni arasındaki ilişki değerlendirildiğinde dikkat çekici bulgular elde edilmiştir (Tablo 4.27). MGRS tanılı 18 hastanın 17'sinde (%94.4) plazma hücre oranı <%10 iken, sadece 1 hastada (%5.6) %10-20 aralığında saptanmıştır. Buna karşılık, MM tanılı 40 hastanın sadece 5'inde (%12.5) plazma hücre oranı <%10 olup, 35 hastada (%87.5) oran ≥%10 idi. MM hastalarının %25'inde (10/40) plazma hücre oranı >%60 olarak bulunmuştur. Plazma hücre oranı arttıkça tübülointerstisyel (TI) tutulum sıklığında belirgin artış gözlenmiştir. Plazma hücre oranı <%10 olan grupta TI tutulumu %4.5 (1/22) iken, %10-20 aralığında %12.5 (2/16), %20-60 aralığında %38.5 (5/13), >%60 olan grupta ise %40.0 (4/10) olarak saptanmıştır. MGRS hastalarında böbrek tutulumu neredeyse sadece glomerüler iken (17/18, %94.4), MM hastalarında TI tutulumu daha sıktır (11/40, %27.5). Kombine glomerül ve tübülointerstisyel tutulum sadece MM hastalarında görülmüştür (2/40, %5.0).

Tablo 4.27. Kemik İliği Plazma Hücre Oranının Hematolojik Tanı ve Böbrek Tutulum Paterni ile İlişkisi (n=61)

Plazma hücre oranı (1=<%10, 2=%10-20, 3=%20-60, 4=>%60			Tanı Paterni			Toplam
			Glomerül	TI	Glomerül+TI	
<%10	Hematolojik Hastalık	MGRS	16	1		17
		MM	5	0		5
	Toplam		21	1		22
%10-%20	Hematolojik Hastalık	MGRS	1	0		1
		MM	11	2		13
		LPL / WM	2	0		2
	Toplam		14	2		16
%20-60	Hematolojik Hastalık	MM	6	5	1	12
		SM	1	0	0	1
	Toplam		7	5	1	13
>%60	Hematolojik Hastalık	MM	5	4	1	10
	Toplam		5	4	1	10
Toplam	Hematolojik Hastalık	MGRS	17	1	0	18
		MM	27	11	2	40
		SM	1	0	0	1
		LPL / WM	2	0	0	2
	Toplam		47	12	2	61

Hematolojik hastalık tipi, kemik iliği plazma hücre oranı ve detaylı böbrek tanı paterni arasındaki üçlü ilişki değerlendirildiğinde (Tablo 4.28 / Şekil 4.26), her hematolojik tanı grubunda farklı paternlerin ön planda olduğu görülmüştür. MGRS tanılı 18 hastanın tamamında plazma hücre oranı <%20 idi (17 hasta <%10, 1 hasta %10-20). Bu grupta en sık görülen böbrek paterni PGNMIg (11 hasta, %61.1), ardından MIDD (3 hasta, %16.7) ve amiloidoz (2 hasta, %11.1) idi.

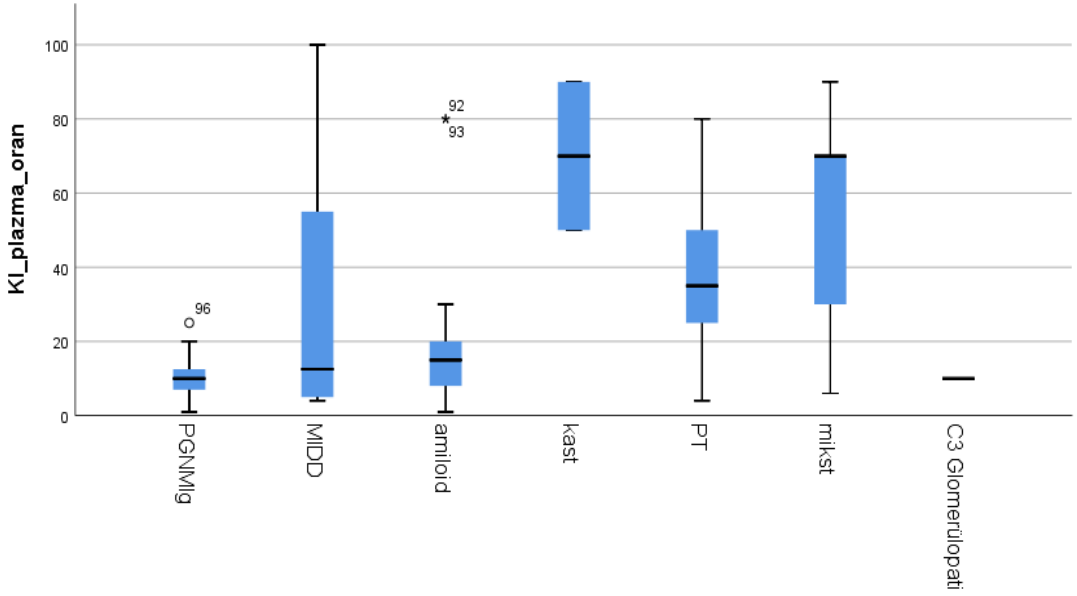
Amiloidoz tüm plazma hücre oranı gruplarında görülmekle birlikte, dağılımı şu şekildedir: <%10: 6 hasta (%33.3), %10-20: 6 hasta (%33.3), %20-60: 4 hasta

(%22.2), >%60: 2 hasta (%11.1). İlginç bir bulgu olarak, MM olarak değerlendirilmiş ve plazma hücre oranı <%10 olan 5 hastanın 4'ünde (%80) amiloidoz saptanmıştır. Bu, düşük plazma hücre yüküne rağmen amiloidoz gelişebileceğini göstermektedir. Buna karşılık, yüksek plazma hücre oranı (>%60) olan MM hastalarında amiloidoz sıklığı daha düşüktür (2/10, %20).

Mikst paternde tutulum ise yüksek plazma hücre oranı ile ilişkiliydi (4/7, %57 >%60 grupta). PGNMIg paterni düşük plazma hücre oranı ile ilişkiliydi. PGNMIg'li 19 hastanın 10'u (%52.6) <%10 grupta idi ve bunların tamamı MGRS tanılıydı. PGNMIg'li MM hastaları ise daha çok %10-20 grubundaydı. Ek bir bulgu olarak, C3 glomerülopatisi sadece MGRS tanılı ve plazma hücre oranı <%10 olan bir hastada görülmüştür.

Tablo 4.28. Kemik İliği Plazma Hücre Oranının Hematolojik Tanı ve Böbrek Tanı Paterni ile İlişkisi (n=61)

Plazma hücre oranı (1=<%10, 2=%10-20, 3=%20-60, 4=>%60			Tanı Paterni							Toplam
			PGNMIg	MIDD	Amiloid	Kast	PT	Mikst	C3 glomerülopati	
<%10	Hematolojik Hastalık	MGRS	**10**	3	2		1	0	1	17
		MM	0	0	**4**		0	1	0	5
	Toplam		10	3	6		1	1	1	22
%10-%20	Hematolojik Hastalık	MGRS	1	0	0			0		1
		MM	4	2	**6**			1		13
		LPL / WM	2	0	0			0		2
	Toplam		7	2	6			1		16
%20-60	Hematolojik Hastalık	MM	2	0	**4**	1	4	1		12
		SM	0	1	0	0	0	0		1
	Toplam		2	1	4	1	4	1		13
>%60	Hematolojik Hastalık	MM		2	2	1	1	4		10
	Toplam			2	2	1	1	4		10
Toplam	Hematolojik Hastalık	MGRS	**11**	3	2	0	1	0	1	18
		MM	6	4	**16**	2	5	**7**	0	40
		SM	0	1	0	0	0	0	0	1
		LPL / WM	2	0	0	0	0	0	0	2
	Toplam		19	8	18	2	6	7	1	61



Şekil 4.26. Kemik İliği Plazma Hücre Oranının Böbrek Tanı Paterni ile İlişkisi

Kemik iliğinde lambda monotipisini böbrek biyopsisinde non-proliferatif patern ile istatiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiği, kappa monotipisinin ise proliferatif ve non-proliferatif patern arasında homojen dağıldığı saptandı (Tablo 4.29).

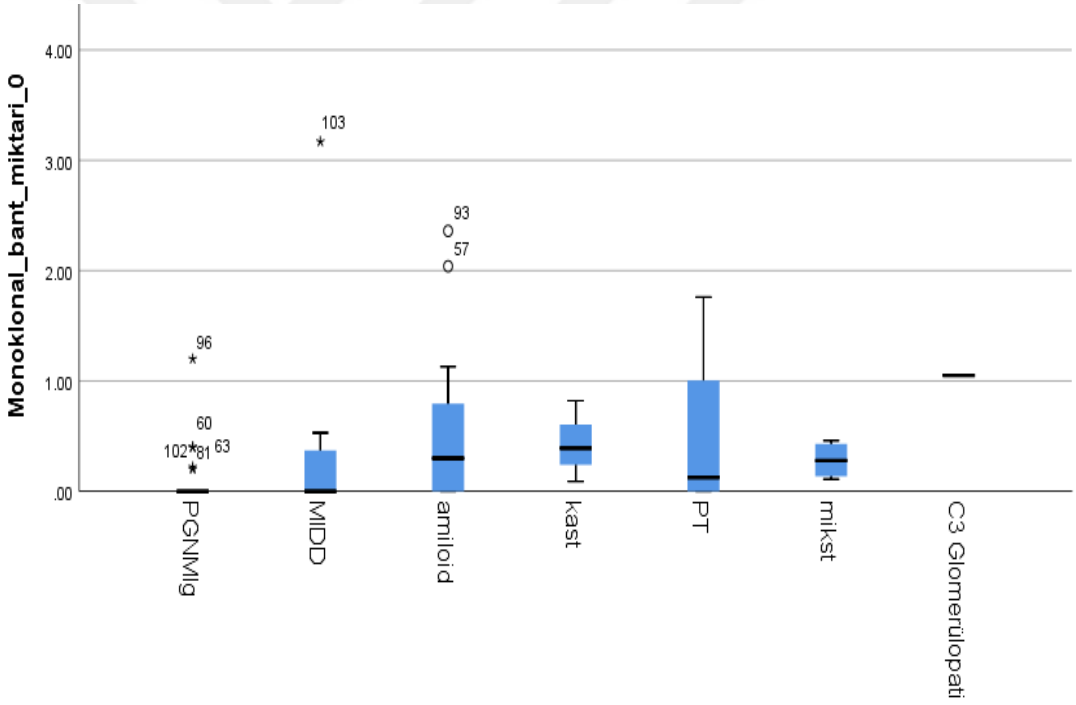
Tablo 4.29. Kemik İliği Plazma Monotipisinin Tanı Paterninin Proliferatif/Non Proliferatif Olması İle İlişkisi

		Tanı Paterni		Toplam
		Non-proliferatif	Proliferatif	
KI Plazma Monotipisi	Kappa	8	7	15
	Lambda	21	1	22
	Politipik	4	2	6
Toplam		33	10	43

Pearson Chi-square p=0.01

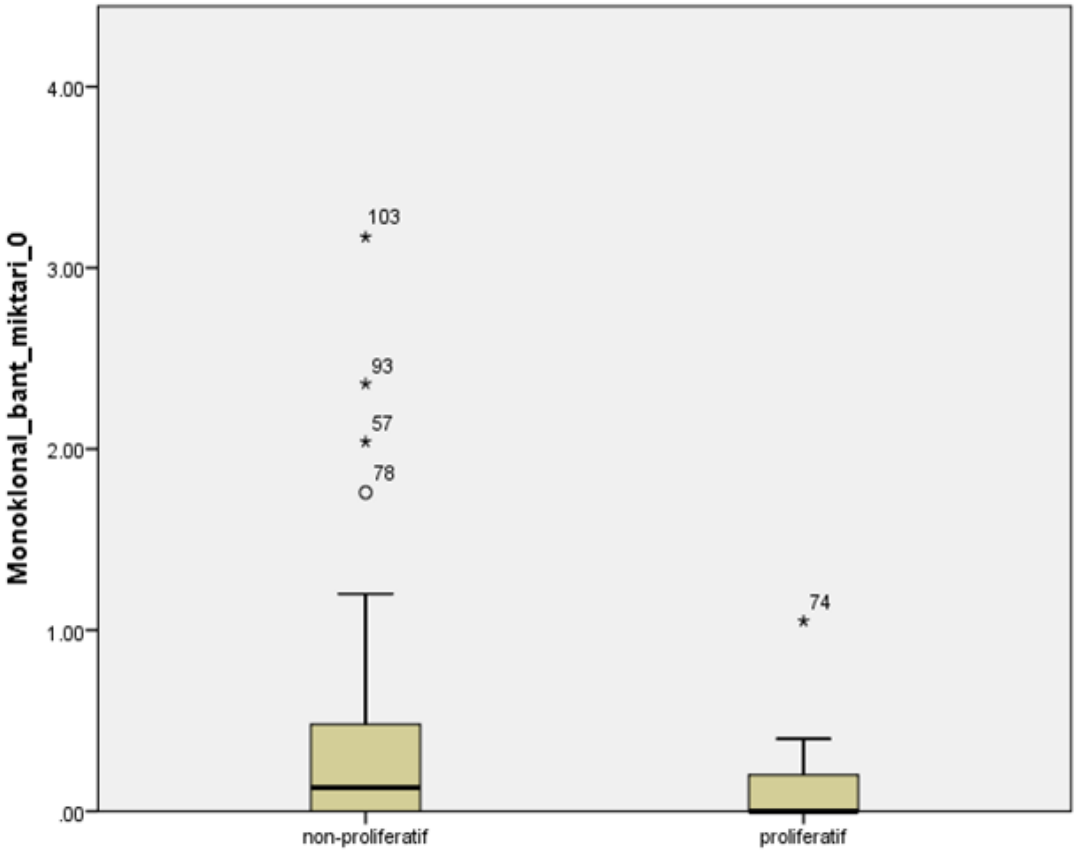
4.4.6 Monoklonal Bant Miktarının Böbrek Tanı Paterni ile İlişkisi

Monoklonal bant miktarı 59 olguda değerlendirildi ve değerler 0,00–3,17 aralığında izlendi. Tanı paternlerine göre monoklonal bant miktarının dağılımı Şekil 4.27'de gösterilmiştir. PGNMIg grubunda değerler çoğunlukla 0'a yakın ve dar bir aralıkta seyrederken, MIDD grubunda genel olarak düşük değerlere karşın tek bir olguda belirgin yüksek değer gözlendi. Amiloid grubunda monoklonal bant miktarı daha geniş bir dağılım gösterdi ve bazı olgularda yüksek değerler saptandı. Kast ve miks paternlerde değerler genellikle düşük–orta düzeylerde izlenirken, PT grubunda dağılımın daha geniş olduğu ve olgular arasında belirgin değişkenlik bulunduğu görüldü.



Şekil 4.27. Monoklonal Bant Miktarının Böbrek Tanı Paterni ile İlişkisi

Proliferatif ve non-proliferatif paternler arasında monoklonal bant miktarı karşılaştırıldığında (Şekil 4.28), non-proliferatif grupta dağılım daha geniş, yüksek medyan ve uç değerler izlenmekle birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak sadece sınırda anlamlılık bulunmuştur (p=0,052).



Şekil 4.28. Proliferatif ve Non-proliferatif Paternlerde Monoklonal Bant Miktarının Dağılımı (Mann-Whitney U test, p=0.052)

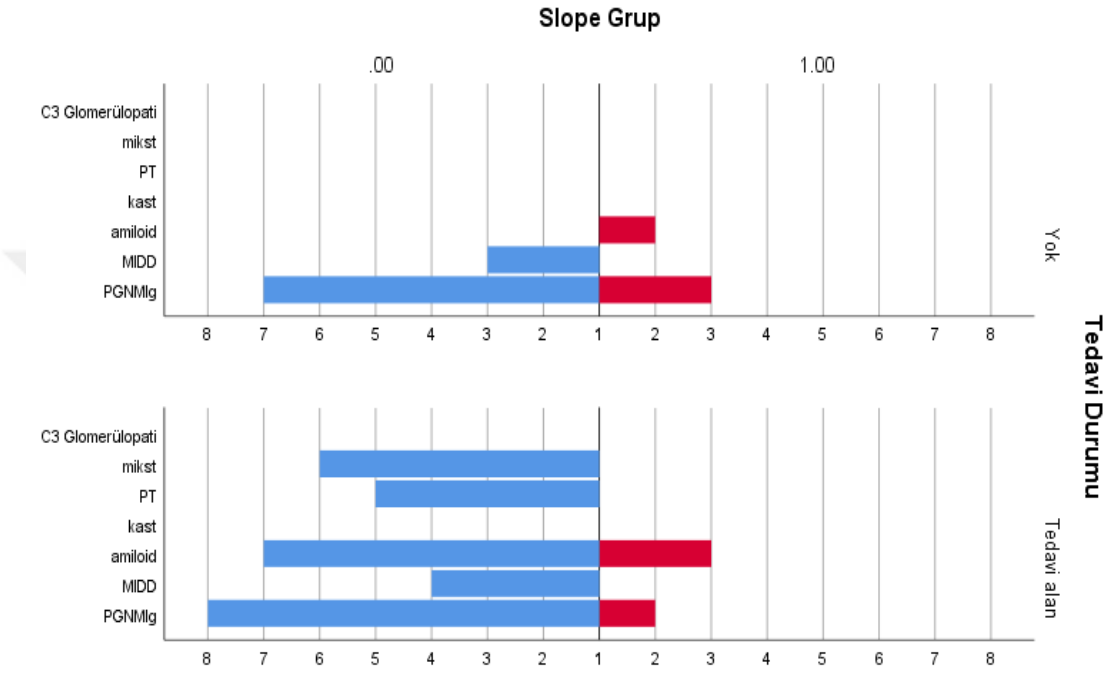
4.4.7 Tanı Paternlerine Göre Renal Prognoz Karşılaştırması

Hastalar eGFR slope değerlerine göre "progresyon var" (slope_grup=1) ve "progresyon yok" (slope_grup=0) olarak sınıflandırıldı. Hastaların tanı paternlerine ve tedavi sürecine göre progresyonlarının dağılımı Şekil 4.29'da gösterilmiştir.

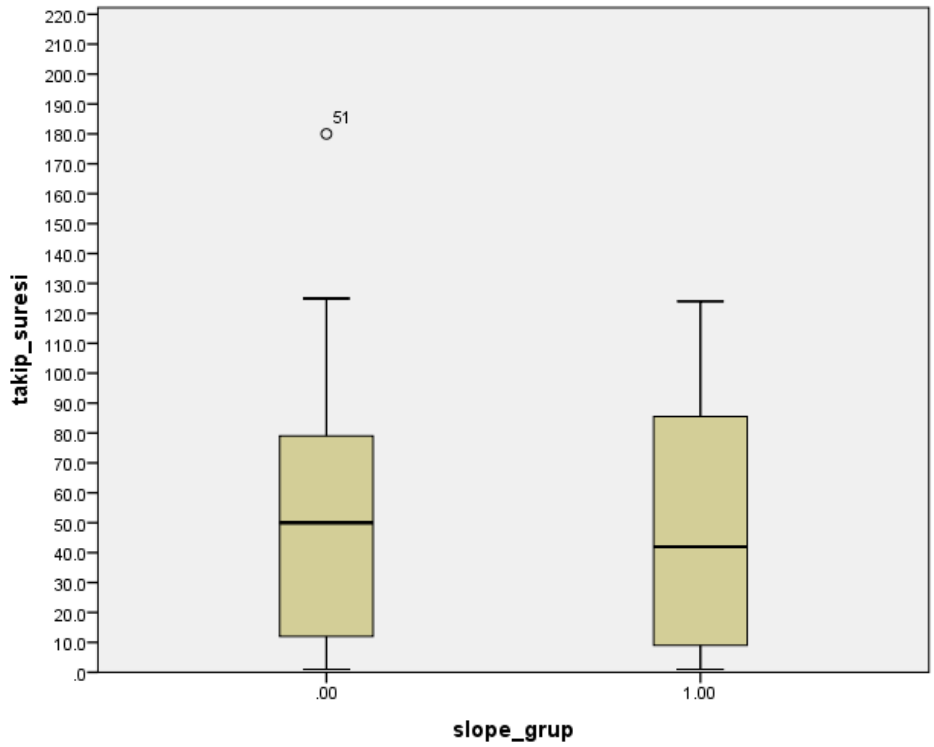
Progresyon gösteren olguların (Slope Grup 1) özellikle PGNMIg ve amiloid paternlerinde izlenmiştir. Bu gözlemlerin patern dağılımı, başlangıç renal fonksiyon ve takip süresi gibi değişkenler dikkate alınarak yorumlanması uygundur.

Hasta sayısı multiparametrik analizleri güçleştirmekle birlikte progrese olan ve olmayan hastaların takip süresi açısından benzer oldukları görülmüştür (Şekil 4.30). Parametreler ikili gruplar olarak değerlendirildiğinde progrese olan ve olmayan hastaların (Şekil 4.31) ve hedefe yönelik tedavi alan ve almayan hastaların (Şekil 4.32) IFTA dağılımları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Böbrek

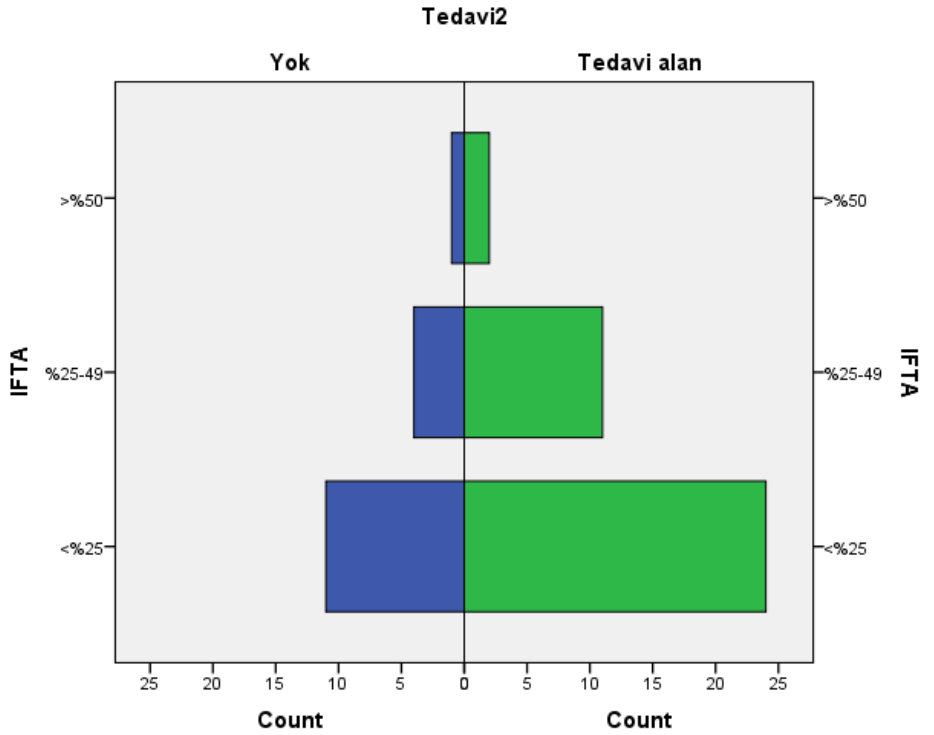
dokusunda biriken immünoglobulin/paraproteinlerin immünfloresanda saptanan hafif zincir tipine (κ/λ) göre sınıflandırılması yapıldığında, gruplar arasında progresyon açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (Şekil 4.33).



Şekil 4.29. Tedavi Durumuna Göre Tanı Paternlerinde Progresyon (Slope_grup) Dağılımı

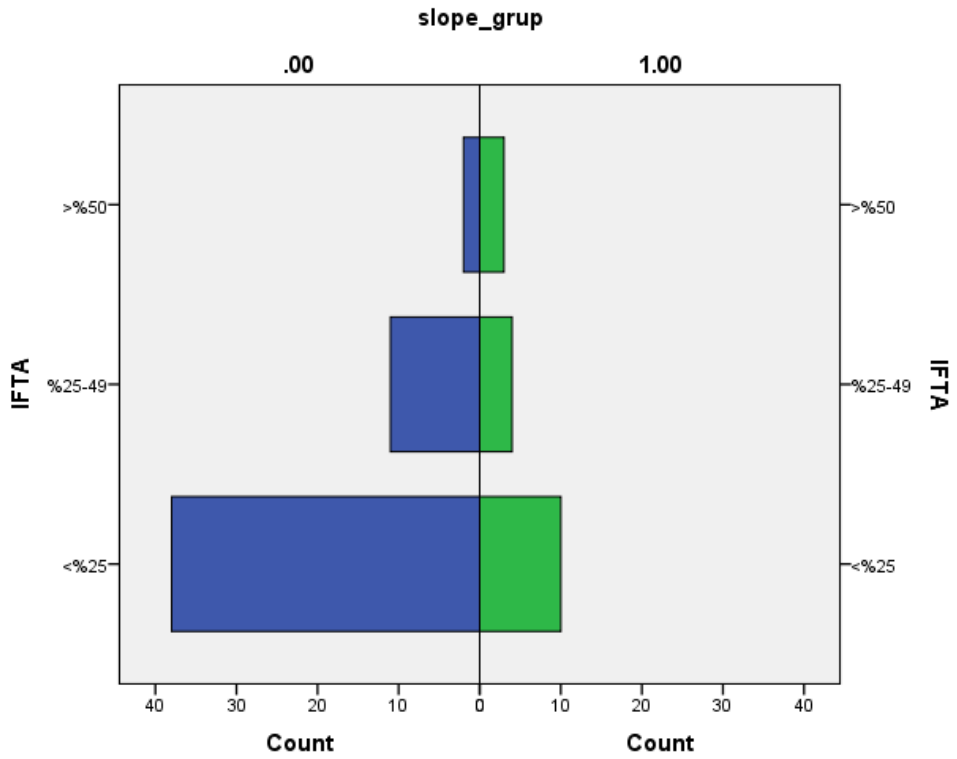


Şekil 4.30. Tedavi Süresine Göre Tanı Paternlerinde Progresyon (Slope_grup) Dağılımı



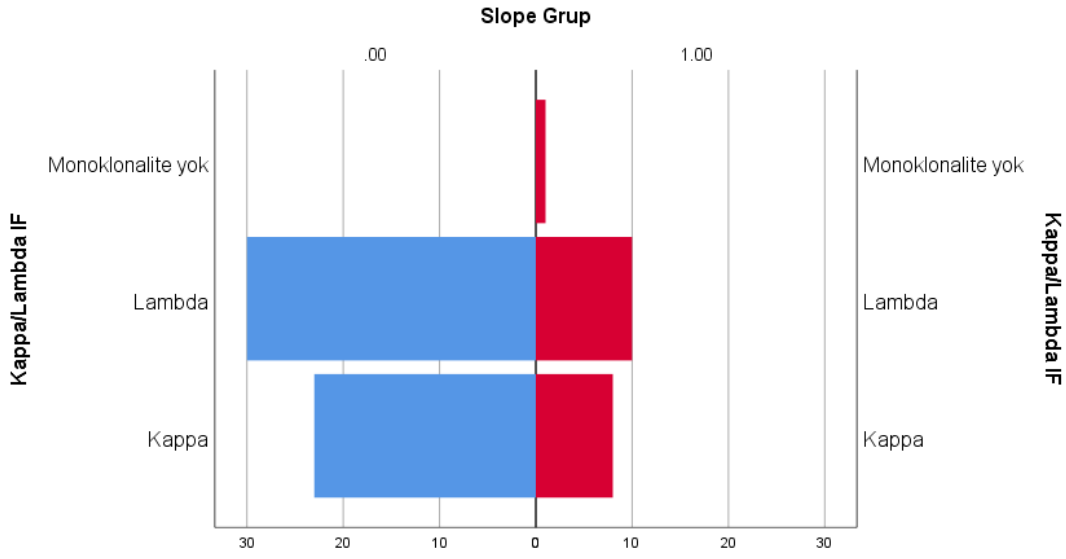
Şekil 4.31. Tedavi Durumuna Göre IFTA Dağılımları

Pearson Chi-square (p=0.94)



Şekil 4.32 . IFTA Oranına Göre Progresyon (Slope_grup) Dağılımı

Pearson Chi-Square p=0.16



Şekil 4.33. İmmünfloresanda Hafif Zincir Tipi ile Progresyon Arasındaki İlişki (n=104)

Pearson Chi-Square p=0.755

4.4.8 Kompleman Birikiminin Korelasyonları

Renal biyopside kompleman birikiminin klinikopatolojik korelasyonları değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 104 biyopsinin 46'sında (%44.2) kompleman birikimi saptanmıştır.

Kompleman birikimi tanı paternleri ile ilişkili bulunmuştur. Kompleman birikimi en sık PGNMIg (%71.4) ve MIDD (%53.3) tanılı hastalarda görülürken, amiloidozlu hastalarda oldukça nadirdi (%16). Kompleman birikimi olan hastalarda hafif zincir tipi dağılımı: kappa %64.3, lambda %32.1 iken, kompleman birikimi olmayanlarda kappa %35.7, lambda %67.9 olarak saptandı. Kompleman birikiminin böbrek tutulum lokasyonu ile de ilişkisi değerlendirildi. Kompleman birikimi olan hastalarda glomerüler tutulum (%72.1), olmayanlara göre (%27.9) belirgin olarak daha sıktı. (Bkz: Bölüm 4.3.5)

Hematolojik Neoplazi Kriterlerini Sağlama Durumu ile Kompleman Birikimi İlişkisi

Hematolojik neoplazi kriterlerini sağlama durumu ile kompleman birikimi arasında anlamlı bir ters ilişki saptandı. Hematolojik neoplazi kriterlerini sağlamayan 36 hastanın 22'sinde (%61.1) kompleman birikimi mevcut iken, hematolojik öyküsü olan 47 hastanın sadece 15'inde (%31.9) kompleman birikimi gözlendi (Tablo 4.30). Bu ilişki istatistik açıdan anlamlıdır (Pearson Chi-Square p=0.008).

Tablo 4.30. Hematolojik Neoplazi Kriterlerini Sağlama Durumu ile Kompleman Birikim İlişkisi

			Hematolojik Neoplazi Kriterlerini Sağlama Durumu		
			Yok	Var	Toplam
	Kompleman eşlik etmeyenler	N	14	32	46
		%	38.9%	68.1%	55.4%
	Kompleman eşlik edenler	N	22	15	37
		%	61.1%	31.9%	44.6%
Toplam		N	36	47	83
		%	100.0%	100.0%	100.0%

Pearson Chi-Square p = 0.008

Kompleman birikimi sıklığı, hematolojik hastalığın alt tipine göre önemli farklılıklar gösterdi. MGRS tanılı 36 hastanın 22'sinde (%61.1) kompleman birikimi saptanırken, MM tanılı 43 hastanın sadece 12'sinde (%27.9) kompleman birikimi mevcuttu (Tablo 4.31).

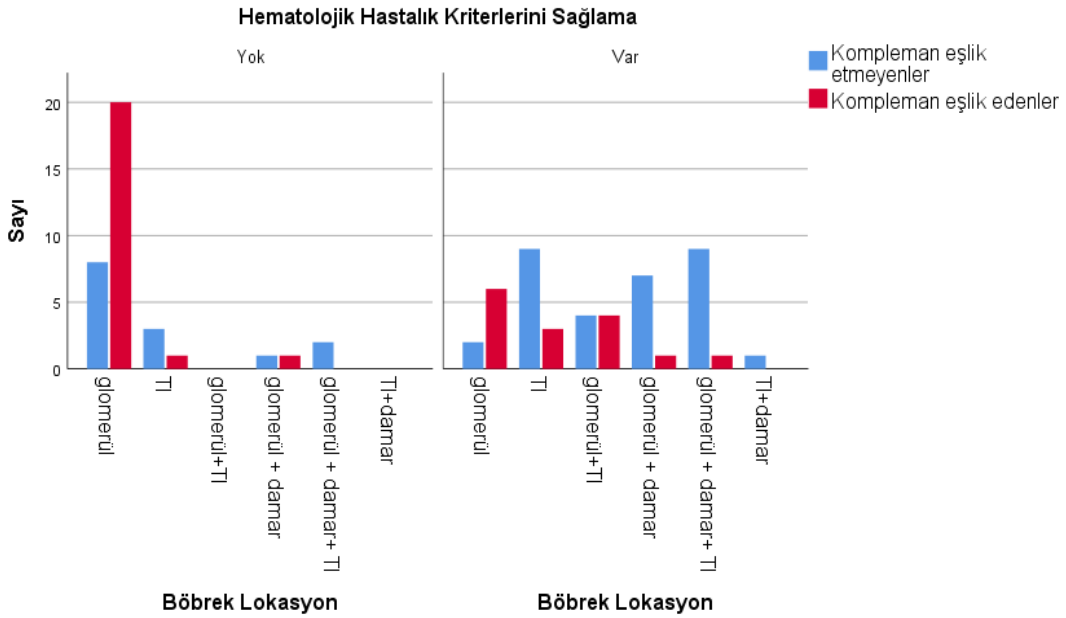
Tablo 4.31. Hematolojik Hastalık Tipi ile Kompleman Birikim İlişkisi (n=83)

			Hematolojik Hastalık					Total
			MGRS	MM	SM	LPL / WM	KLL	
	Kompleman eşlik etmeyenler	n	14	31	0	1	0	46
		%	38.9%	**72.1%**	0.0%	50.0%	0.0%	55.4%
	Kompleman eşlik edenler	n	22	12	1	1	1	37
		%	**61.1%**	27.9%	100.0%	50.0%	100.0%	44.6%
Toplam		n	36	43	1	2	1	83
		%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Böbrek tutulum paternlerine göre yapılan stratifiye analizde (Tablo 4.32 / Şekil 4.34), glomerüler dominant tutulum (glomerül içeren tüm paternler: glomerül, glomerül+TI, glomerül+damar, glomerül+damar+TI) olan grupta hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlama durumuna göre kompleman birikimi sıklığının farklılaştığı izlendi. Hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlamayan glomerüler dominant tutulumlu olguların %65,6'sında (21/32) kompleman birikimi saptanırken, kriterleri sağlayan glomerüler dominant tutulumlu olgularda bu oran %35,3'e (12/34) düşmekteydi. Buna karşılık, izole tübülointerstisyel tutulumlu grupta hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlama durumuna göre kompleman birikimi sıklığında farklılık izlenmedi (her iki grupta da %25). Diğer tutulum paternlerinde ise hasta sayılarının sınırlı olması nedeniyle güvenilir karşılaştırma yapılamadı.

Tablo 4.32. Hematolojik Neoplazi Kriterlerini Sağlama Durumu Göre Böbrek Lokasyonlarında Kompleman Birikiminin Dağılımı

Hematolojik Neoplazi Kriterlerini Sağlama Durumu				Böbrek Lokasyon						
				glomerül	TI	glomerül+TI	glomerül + damar	glomerül + damar+ TI	TI+ damar	Toplam
Yok		Kompleman eşlik etmeyenler	n	8	3		1	2		14
			%	28.6%	75.0%		50.0%	100.0%		38.9%
		Kompleman eşlik edenler	n	**20**	1		1	0		22
			%	71.4%	25.0%		50.0%	0.0%		61.1%
	Toplam		n	28	4		2	2		36
			%	100.0%	100.0%		100.0%	100.0%		100.0%
Var		Kompleman eşlik etmeyenler	n	2	9	4	7	9	1	32
			%	25.0%	75.0%	50.0%	87.5%	90.0%	100.0%	68.1%
		Kompleman eşlik edenler	n	**6**	3	4	1	1	0	15
			%	75.0%	25.0%	50.0%	12.5%	10.0%	0.0%	31.9%
	Toplam		n	8	12	8	8	10	1	47
			%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Toplam		Kompleman eşlik etmeyenler	n	10	12	4	8	11	1	46
			%	27.8%	75.0%	50.0%	80.0%	91.7%	100.0%	55.4%
		Kompleman eşlik edenler	n	26	4	4	2	1	0	37
			%	72.2%	25.0%	50.0%	20.0%	8.3%	0.0%	44.6%
	Toplam		n	36	16	8	10	12	1	83
			%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%



Şekil 4.34. Hematolojik Hastalık Öyküsüne Göre Böbrek Lokasyonlarında Kompleman Birikiminin Dağılımı

Kompleman Birikimi Durumuna Göre IFTA Şiddeti ve Hedefe Yönelik Tedavi Alımı Dağılımı

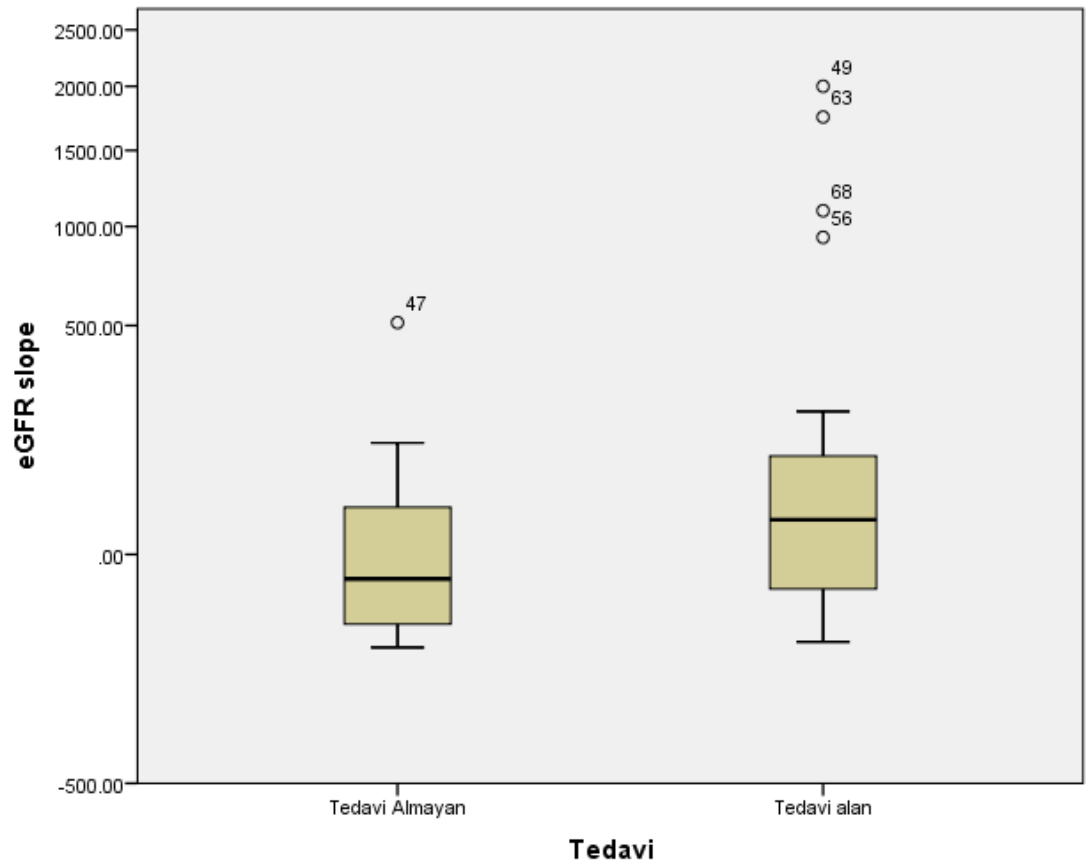
Hastalar interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi (IFTA) yaygınlığının dağılımına göre incelendiğinde, kompleman birikimi olan ve olmayan hastaların IFTA yaygınlığı açısından homojen dağılım gösterdiği görüldü. Kompleman birikimi olmayan 25 hastada, hafif IFTA (<%25) olan 15 hastanın 12'si (%80.0), orta derecede IFTA (%25-49) olan 8 hastanın 6'sı (%75.0) ve şiddetli IFTA (>%50) olan 2 hastanın 1'i (%50.0) hedefe yönelik tedavi almaktaydı. Kompleman birikimi olan 28 hastada ise hafif IFTA'lı 20 hastanın 12'si (%60.0), orta IFTA'lı 7 hastanın 5'i (%71.4) ve şiddetli IFTA'lı 1 hastanın 1'i (%100.0) hedefe yönelik tedavi almaktaydı. Her iki grupta da IFTA yaygınlığı ile hedefe yönelik tedavi alımı arasında belirgin bir dağılım farkı gözlenmedi (p>0.05). (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Kompleman Birikimi Durumuna Göre IFTA Şiddeti ve Hedefe Yönelik Tedavi Alımı Dağılımı

Kompleman durumu	IFTA	Tedavi almayan n (%)	Tedavi alan n (%)	Toplam n (%)
Kompleman (-)	<25%	3 (20.0)	12 (80.0)	15 (100)
	25–49%	2 (25.0)	6 (75.0)	8 (100)
	>50%	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100)
	Toplam	**6 (24.0)**	**19 (76.0)**	**25 (100)**
Kompleman (+)	<25%	8 (40.0)	12 (60.0)	20 (100)
	25–49%	2 (28.6)	5 (71.4)	7 (100)
	>50%	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100)
	Toplam	**10 (35.7)**	**18 (64.3)**	**28 (100)**
Genel toplam	<25%	11 (31.4)	24 (68.6)	35 (100)
	25–49%	4 (26.7)	11 (73.3)	15 (100)
	>50%	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100)
	Toplam	**16 (30.2)**	**37 (69.8)**	**53 (100)**

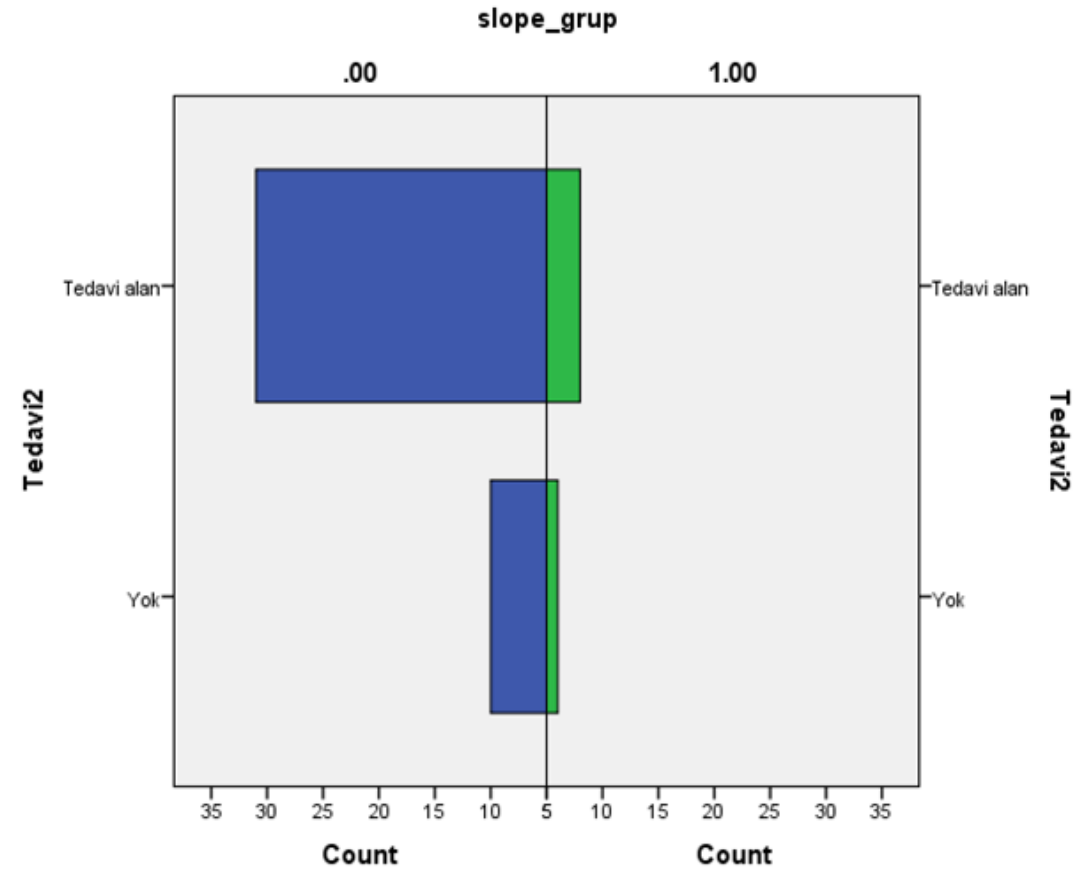
Hastaların Klinik Seyri, Klinik Seyrin Hedefe Yönelik Tedavi ve Kompleman Birikimi ile İlişkisi

Hedefe yönelik tedavi alınıp alınmaması durumuna göre eGFR slope değerleri incelendiğinde tedavi alan hastaların eGFR slope değerlerinin almayanlara göre daha iyi olduğu ve progresyonun daha düşük olduğu görülmekle beraber istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı (Mann-Whitney U ve Kruskall Wallis p=0.056). Ancak sonuç anlamlılığa yakın bir eğilim göstermektedir (Şekil 4.35).



Şekil 4.35. Hedefe Yönelik Tedavi Durumuna göre eGFR Slope Değerleri

Toplam 55 hastada tedavi alımı ile kategorik hastalık seyri (böbrek işlev kaybı hızının eğimi olan "slope"a göre tanımlanan slope_grup: stabil [.00] veya progresif [1.00]) arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Fisher's Exact Test, p=0,306) (Şekil 4.36). Ancak, bu analiz C3 birikimi durumuna göre stratifiye edildiğinde farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır.

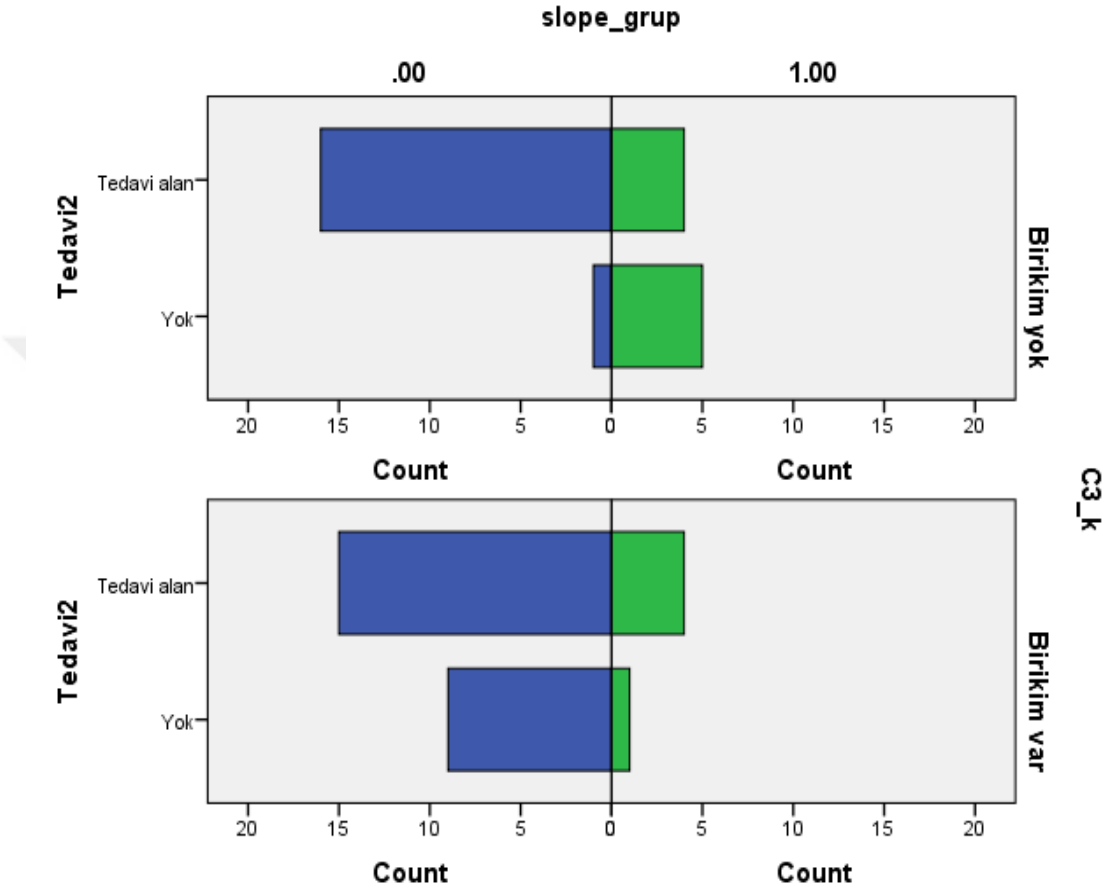


Şekil 4.36. Tüm Hastalarda Hedefe Yönelik Tedavi ve Hastalık Seyri İlişkisi

Hedefe yönelik tedavinin hastalık seyri ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisinin C3 birikimi varlığına göre değişip değişmediğini değerlendirmek için iki farklı istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir. C3 birikimi olmayan hastalarda hedefe yönelik tedavi alan ve almayan hastalar arasında progresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu, hedefe yönelik tedavi alan hastalarda progresyon gözükmez iken klasik immünsüpresif/modülatuar tedavi alan grubun progresyon gösterdiği saptanmıştır.

C3 birikimi olmayan 26 hastada, hedefe yönelik tedavi almayan 6 hastanın 5'inde (%83,3) progresif seyir saptanırken, hedefe yönelik tedavi alan 20 hastanın sadece 4'ünde (%20,0) progresif seyir gözlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Fisher's Exact Test, p=0,010). Buna karşılık, C3 birikimi olan 29 hastada hedefe yönelik tedavi almayan 10 hastanın 1'inde (%10,0), hedefe yönelik tedavi alan 19

hastanın 4'ünde (%21,1) progresif seyir saptandı ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,633) (Tablo 4.34 /Şekil 4.37).

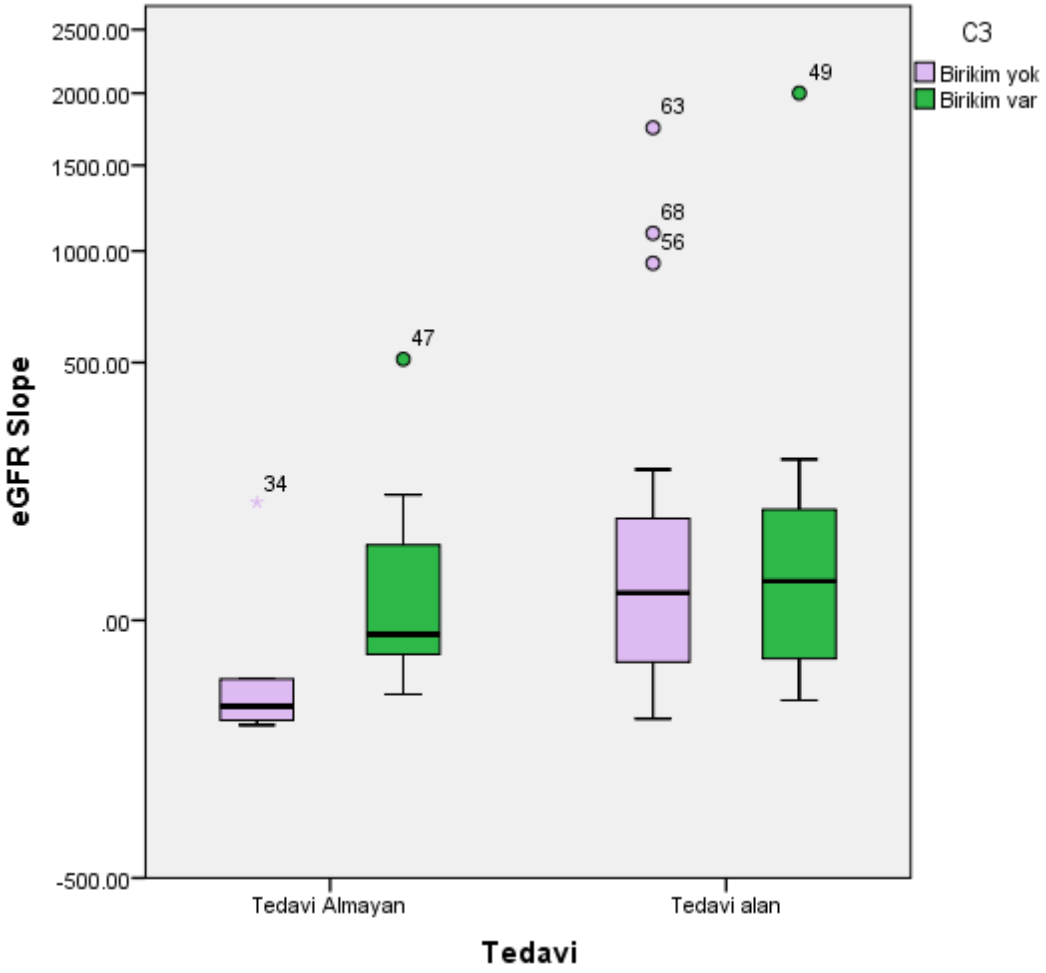


Şekil 4.37. Hastalık Seyri (Slope) ve Tedavi Etkileşiminin C3'e Göre Dağılımı

Tablo 4.34. C3 Birikimi Varlığına Göre Hedefe Yönelik Tedavinin Hastalık Seyrine Etkisinin Stratifiye Analizi

C3				slope_grup .00	slope_grup 1.00	Total
Birikim yok	Tedavi Durumu	Tedavi almayan	N	1	5	6
			%	16.7%	**83.3%**	100.0%
		Tedavi alan	N	16	4	20
			%	80.0%	**20.0%**	100.0%
	Toplam		N	17	9	26
			%	65.4%	34.6%	100.0%
Birikim var	Tedavi Durumu	Tedavi almayan	N	9	1	10
			%	90.0%	10.0%	100.0%
		Tedavi alan	N	15	4	19
			%	78.9%	21.1%	100.0%
	Toplam		N	24	5	29
			%	82.8%	17.2%	100.0%
Toplam	Tedavi Durumu	Tedavi almayan	N	10	6	16
			%	62.5%	37.5%	100.0%
		Tedavi alan	N	31	8	39
			%	79.5%	20.5%	100.0%
	Toplam		N	41	14	55
			%	74.5%	25.5%	100.0%

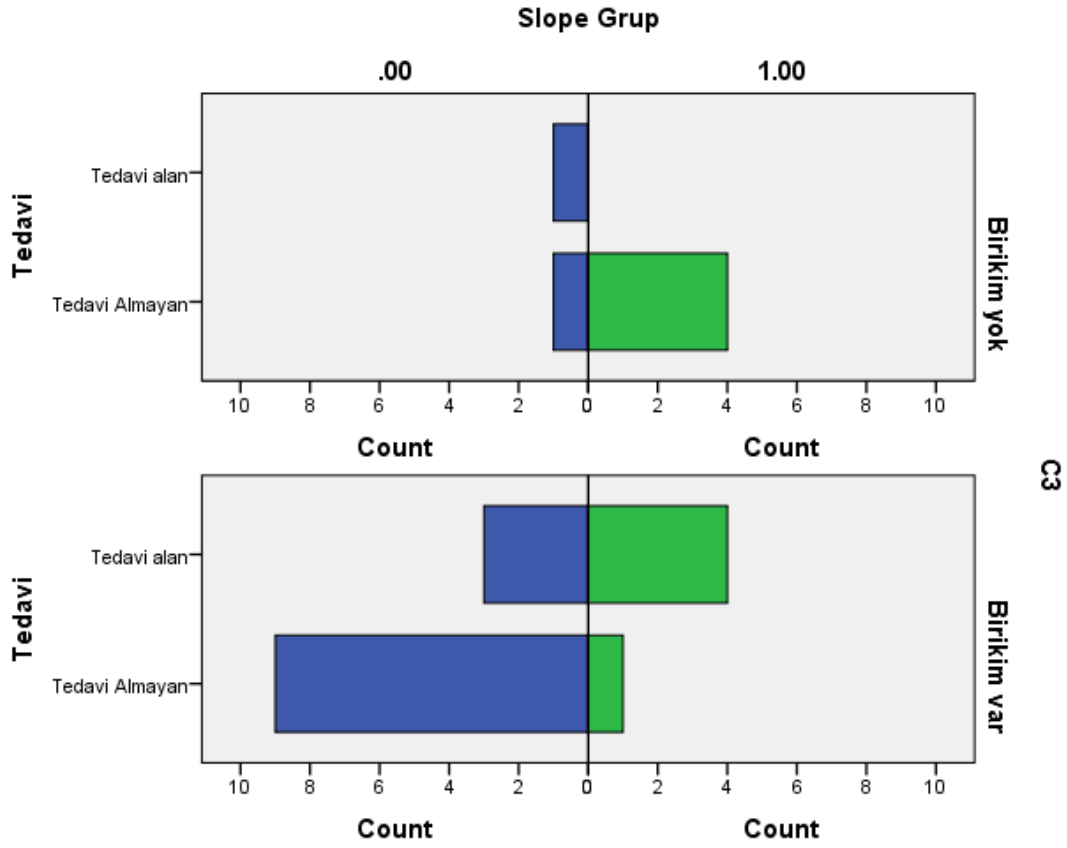
Bu bulguyu daha hassas bir ölçümle doğrulamak amacıyla, böbrek fonksiyon kaybı hızının sayısal göstergesi olan GFR_slope değişkeni üzerinden non-parametrik bir analiz yapılmıştır. C3 birikimi olmayan grupta, hedefe yönelik tedavi alan ve almayan hastaların GFR_slope değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Mann-Whitney U testi, U=21,000, Z=-2,373, p=0,018). Tedavi alan hastaların böbrek fonksiyon kaybı hızı belirgin şekilde daha yavaştı. C3 birikimi olan grupta ise tedavi alan ve almayanların GFR_slope değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (U=83,000, Z=-0,551, p=0,582) (Şekil 4.38).



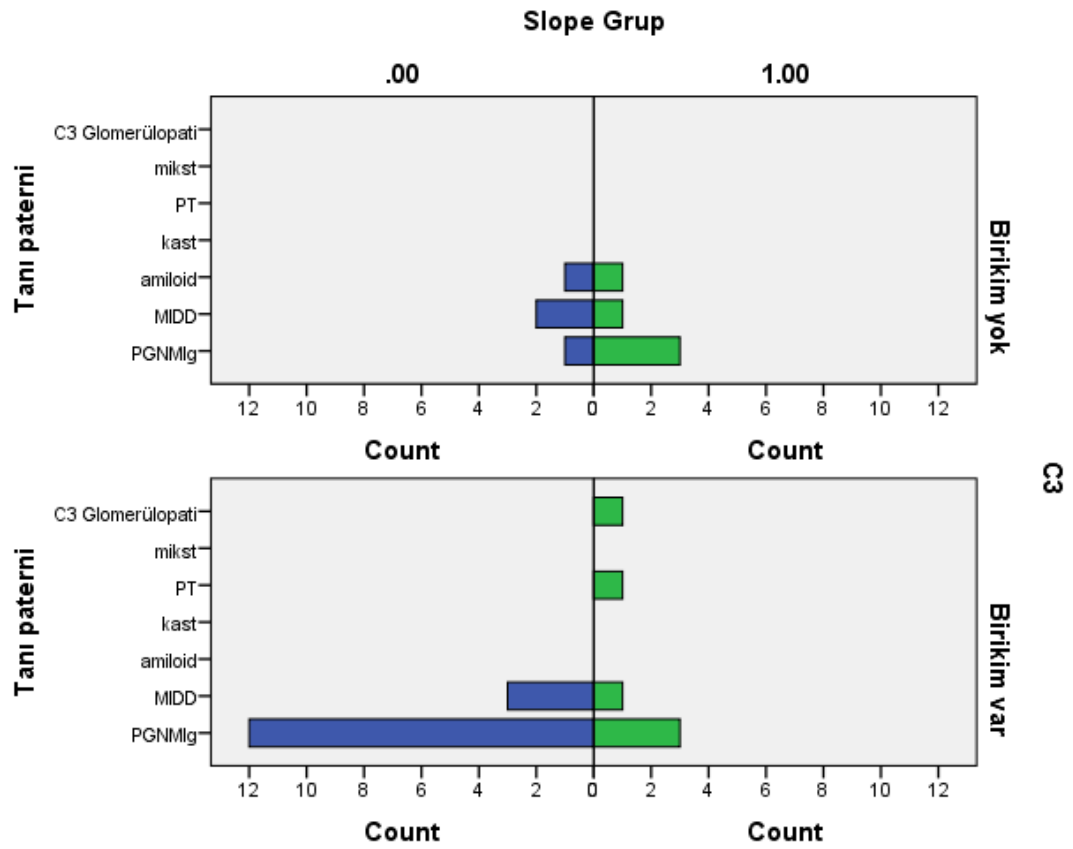
Şekil 4.38. Hastalık Seyri (GFR_Slope) ve Hedefe Yönelik Tedavi Etkileşiminin C3'e Göre Dağılımı

MGRS grubuna izole olarak bakıldığında; MGRS olgularında C3 birikimi olmayan grupta progresyonun, tedavi almayan olgularda daha sık görüldüğü dikkati çekmektedir. Buna karşılık C3 birikimi olan grupta progresyon, tedavi alan olgularda

daha fazla izleniyor gibi görünmektedir. Bu patern, tedaviye bağlı olası toksisite ile ilişkili olabileceği gibi, progresyon riski yüksek/klinik olarak daha ağır olguların tedaviye daha sık yönlendirilmesiyle (seçilim etkisi) de açıklanabilir. Her ne kadar bazı karşılaştırmalarda anlamlılık görülse de alt gruplara ayrıldığında olgu sayısı azaldığı için istatistiksel anlamlılık sonuçları temkinli yorumlanmalıdır (Şekil 4.39). MGRS grubunda progresyon tanı paternlerine göre değerlendirildiğinde, progresyonun belirli paternlerde kümelenme eğilimi gösterdiği izlenmektedir (Şekil 4.40). C3 birikimi olmayan grupta progresyon, özellikle PGNMIg olgularında daha belirgin görünürken; C3 birikimi olan grupta progresyon görülen olgular farklı paternlerde dağılmakla birlikte sayıların düşük olması nedeniyle net bir patern tanımlamak güçtür. Alt gruplara (C3 var/yok ve tanı paternleri) ayrıldığında olgu sayıları belirgin şekilde azaldığından, gözlenen bu dağılımlar istatistiksel olarak güvenilir bir sonuçtan ziyade eğilim/sinyal olarak değerlendirilmelidir.



Şekil 4.39. MGRS Tanılı Hastalarda Hastalık Seyri (Slope) ve Tedavi Etkileşiminin C3'e Göre Dağılımı



Şekil 4.40. MGRS Olgularında Tanı Paternlerine ve C3 Birikimine Göre eGFR Slope Grubu Dağılımı

Sonuç olarak, hem kategorik hem de sürekli değişkenlerle yapılan analizler tutarlı bir şekilde göstermiştir ki, hedefe yönelik tedavinin renal hastalık seyri ve böbrek fonksiyonu üzerindeki olumlu etkisi yalnızca C3 birikimi olmayan hastalarda belirgindir. C3 birikimi olan hastalarda ise hedefe yönelik tedavi almanın hastalık seyrini değiştirici anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. Bu bulgu, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde renal biyopside C3 birikimi durumunun dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

5. TARTIŞMA

Monoklonal immünoglobulin/paraprotein birikimi ile giden böbrek hastalıkları nadir görülen ancak kronik böbrek hasarına yol açtığı bilinen bir hastalık grubudur. Tanısı ve tedavisi zor ve sıkıntılı olan bu hastalık grubu son 20 yıldır gündeme gelmiş olup tanı kriterleri halen gelişmekte ve net prevelansı henüz belirlenmemiştir. Son yıllarda klona yönelik tedavi protokolleri ile tedavi edilmeleri gerektiği öne çıkmakla beraber hematolojik neoplazi tanı kriterlerinin doldurulamadığı ve özellikle de böbrek dışında monoklonal immünoglobulin/paraprotein varlığının gösterilemediği "böbrek önemi olan monoglonal gammopati/monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)" grubunda (ki bunların bir kısmında antite başlığında yer alan monoklonal gammopatinin dahi gösterilememesi söz konusudur) tedavi seçenekleri halen tartışmalıdır.

5.1. Çalışmanın Temel Amacı ve Ana Bulguların Özeti

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde 2014–2024 yılları arasındaki monoklonal immünoglobulin/paraprotein birikimi ile ilişkili 102 hastaya ait 104 böbrek iğne biyopsisini retrospektif olarak inceleyerek vakaların morfolojik ve klinik özelliklerini tanımlamayı, bu hastalıklarda kompleman sisteminin rolünü değerlendirmeyi ve tedavi seçeneklerine katkı sağlamayı amaçlamıştır. Elde edilen veriler, böbrek biyopsilerinde immünfloresan çalışmada saptanan kompleman birikiminin yalnızca prognostik bir gösterge olmadığını; aynı zamanda hasta alt gruplarında tedaviye yanıtı etkileyebilen, dolayısıyla tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesine katkı sunabilecek bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımız MGRS ile ilişkili böbrek hastalıklarında kompleman birikiminin sık görülen bir eşlikçi olduğunu göstermiştir; 104 biyopsinin 46'sında (%44,2) kompleman birikimi saptanmıştır. C3 birikimi olan grupta hastaların progresyon gösterip göstermemelerinin aldıkları tedavi ile anlamlı olarak değişmediği görülürken C3 birikimi olmayan hastalarda hematolojik hastalığa/klona yönelik tedavi verilmemesi durumunda hastaların progrese olduğu görülmüştür. Monoklonal immünoglobülin/paraprotein ilişkili renal hastalıklarda böbrek biyopsisi sonrası hematolojik neoplazi kriterlerini karşılamayan, tümör yükü çok düşük olan ve

laboratuar çalışmalarında monoklonalite saptanamayan hastalarda tedavi seçenekleri tartışmalıdır. Bu çalışmanın sonuçları immünfloresan çalışmada C3 birikiminin tespit olup olmamasının da klona yönelik tedavi seçeneklerinin kullanılıp kullanılmayacağının belirlenmesinde katkı sağlayabilecek bir faktör olabileceğini düşündürmüştür. Bildiğimiz kadarıyla literatürde böyle bir veri yoktur.

Hasta popülasyonumuzun sadece yarısı kadarında takip ve tedavi bilgisine ulaşılabilmiş olması ve bu yaş grubunda eşlikçi olabilecek diğer hastalıklar açısından detaylı değerlendirileme yapılamamış olması çalışmamızın en önemli kısıtlayıcılıklarındandır. Multiparametrik analizlerin yapılabileceği daha geniş prospektif hasta serilerinin böbrek iğne biyopsilerinde C3 birikimi olup olmadığı ve bu durumun klona yönelik tedavi alınıp alınmaması ile ilişkisi açısından incelenmesinin çalışmamızdaki gözlemimizin teyit edilmesi açısından yararlı olacağını düşünüyoruz.

5.2. Demografik Özellikler ve Hematolojik Sınıflama

Çalışma grubunda medyan yaş 56,5 (18–77) yıl olup olguların yaklaşık %58'i erkektir. Bu dağılım, monoklonal gammopati spektrumunun ileri yaşta artan sıklığı ile uyumludur.

Çalışmaya dahil edilen 102 hasta içerisinde hematolojik hastalık verisine ulaşılan 81 hastanın 47'si (%58) biyopsi öncesi ve/veya sonrasında hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlamış olup bunlardan en sık olan tanı 43 hasta (%53) ile MM'dur. Hematolojik neoplazi tanı kriterlerini karşılamayan 34 hasta (%41.9, 34/81) MGRS olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalarda böbrek biyopsisinde monoklonal birikim saptanması tanıda yol gösterici olmuştur.

Serimizde MGRS'nin böbrek biyopsisinde monoklonal immünoglobulin/paraprotein depolanması olan tüm biyopsilerin %32.6 (34/104) kadarını oluşturduğu görülmüş olup bu oran literatürde bildirilenle uyumludur. Literatürde monoklonal gammopatili olup böbrek biyopsisi yapılan serilerde MGRS ilişkili lezyon saptanma oranı %37–40 olarak bildirilmiştir (24). Daha büyük bir çalışmada (687 biyopsi) böbrek biyopsisinde monoklonal birikim olan 261 hastanın (%38) MGRS lezyonu taşıdığı saptanmıştır. Bu çalışmada en sık MGRS lezyonlarının

Ig ilişkili amiloidoz (%63) ve MIDD (%24) olduğu bulunmuştur (25). Bizim serimizde en sık MGRS lezyonu PGNMIg (%55.6) olup ikinci ve üçüncü sırada MIDD (%22.2) ve amiloidoz (%8.3) gelmektedir.

5.3 Tanı Paternlerinin Dağılımı ve Hematolojik Spektrumla İlişkisi

Çalışma grubunda böbrek biyopsi tanı paternleri şu şekilde dağılmıştır: PGNMIg (n=35, %33.7), amiloidoz (n=25, %24), MIDD (n=15, %14.4), kast nefropatisi (n=7, %6.7), proksimal tübülopati (n=6, %5.8), C3 glomerülopati (n=1, %1) ve bu paternlerin çeşitli kombinasyonlarını içeren mikst patern (n=15, %14.4). PGNMIg tanılı vakalardan birinde glomerüller intrakapiller histiositlerde paraprotein birikimi mevcut olup kristal depolayan histiyositozis tanısı almıştır. Bu dağılım, tek bir merkezin arşiv serisi olmasına rağmen morfolojik spektrumun genişliğini göstermektedir.

PGNMIg tanısı alan olguların %65,7'sinde IgG-dominant monoklonal birikim saptandı; olguların %48,6'sında ise IgG-kappa monoklonalitesi mevcuttu. Çalışmamızda PGNMIg olgularında IgG-kappa baskınlığı belirgin olup, bu bulgu literatürde PGNMIg'nin en sık formunun IgG3κ olarak tanımlanmasıyla uyumludur. Ayrıca PGNMIg'de glomerüler depozitlere sıklıkla C3 ve/veya C1q eşlik edebildiği, bunun kompleman aktivasyonunu düşündürdüğü bildirilmektedir (7). Serimizde PGNMIg paterninin özellikle MGRS grubunda baskın olduğunu ve MGRS olgularında kompleman birikiminin hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlayan gruba kıyasla daha yüksek oranda izlendiğini saptadık. Buna paralel olarak, kompleman birikimi saptanan olgularda kappa baskınlığının artması da PGNMIg'nin literatürde yer alan tipik immünfenotipiyle biyolojik olarak tutarlı bir gözlemdir. Kompleman birikimi ile κ baskınlığının birlikteliği, serimizde kompleman pozitif olgularda PGNMIg paterninin göreli artışı ile ilişkili olabilir; nitekim PGNMID'de en sık bildirilen immünoglobulin alt tipi IgG3κ'dır (7)

Hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlamayan ve MGRS olarak kabul edilen grupta PGNMIg ve MIDD paternleri göreceli olarak daha sık izlenirken (PGNMIg olgularının %66.7'ü ve MIDD olgularının %61,5'i bu grupta), hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlayan grupta amiloidoz belirgin şekilde baskındır

(amiloidoz olgularının %90'ı). Benzer şekilde proksimal tübülopati olgularının tamamı ve kast nefropatisi olgularının yarısı hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlayan grupta yer almaktadır.

Hematolojik alt tiplere göre değerlendirme bu eğilimi destekler niteliktedir. MGRS grubunda en sık böbrek paternleri PGNMIg (%55,6) ve MIDD (%22,2) iken, MM grubunda amiloidoz (%39,5) ve mikst paternler (%18,6) dikkat çekmekte, PGNMIg'nin MM içinde daha düşük bir paya sahip olduğu izlenmektedir (%16,3). Doku monoklonalitesi dağılımı da hematolojik tanı ile paralellik göstermektedir: MGRS grubunda IgG-dominant monoklonalite daha sık saptanırken (%55,6), MM grubunda hafif zincir (AL) dominant patern belirgin olarak baskındır (%81,4). C3 birikimi MGRS tanılı olguların %61.1'inde saptanırken hematolojik tanı kriterlerini sağlayan hastaların %31.9'unda saptanmıştır. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, böbrek biyopsisinde izlenen tanısal paternin ve doku monoklonalite tipinin, olgunun hematolojik spektrum içindeki konumlanmasına dair klinik olarak anlamlı ipuçları sağlayabildiği; özellikle hematolojik neoplazi tanı kriterlerini karşılamayan olgularda renal morfolojinin tanısal yönlendiriciliğinin arttığı söylenebilir.

5.4 Böbrek Tutulum Lokalizasyonları ve Klinik Yansımaları

Vakaların %26.9'unda (n=28) damar duvarı tutulumu mevcuttur ve bunlardan 26 tanesi amiloid ile ilişkilidir. Amiloid ile ilişkisiz olan damar tutulumu olan iki vakadan birisinin tanı paterni PGNMIg, diğerinin tanı paterni MIDD + PT + kast nefropatisidir.

Çalışmamızın önemli bulgularından biri, olguların önemli bir kısmında (%37.5) monoklonal immünoglobulin/paraprotein depozisyonunun iki veya daha fazla böbrek kompartmanında (glomerüler, tübülointerstisyel, vasküler) aynı anda görülmesidir. Bu dağılım, bu hastalık grubunun sıklıkla multifokal bir karaktere sahip olduğunu göstermektedir. Bu yaygın tutulum paterni, klinik olarak daha ağır bir seyir veya farklı tedavi yanıtı ile ilişkili olabilir, ancak bu ilişkiyi doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.5 Kompleman Birikiminin Sıklığı; Hematolojik Neoplazi Kriterlerini Sağlama Durumu, Paternler ve Monoklonalite ile İlişkisi

Çalışmamızda kompleman birikimi 104 biyopsinin 46'sında (%44,2) saptanmıştır. Kompleman birikiminin tanı paternleri ile ilişkisi belirgindir: kompleman birikimi en sık PGNMIg (%71,4) ve MIDD (%53,3) olgularında görülürken, amiloidoz olgularında daha düşük sıklıktadır (%16). MGRS/monoklonal immünoglobulin ilişkili böbrek hastalıklarında kompleman birikimi "bystander" ikincil bir bulgudan ziyade bazı alt gruplarda patogenezde daha belirgin bir rol oynayabileceğini desteklemiştir. PGNMIg'li hastalarda immünfloresan çalışmalarda kompleman birikimi olması ve bizim serimizde olduğu gibi kappa hafif zincirin daha sık olması literatürde kabul görmüş bulgulardır.

Bu gözleme paralel olarak, immün kompleks birikimi gösteren olgularda kompleman birikimi (%67,3), hafif zincir birikimi ve/veya amiloidoz paternlerine kıyasla (%24,6) daha sık izlenmiştir. Bu farklılık, kompleman aktivasyonunun özellikle immün-kompleks benzeri birikim ile seyreden olgularda daha görünür olabileceğini desteklemektedir.

Dikkat çeken bir diğer bulgu, hematolojik neoplazi kriterlerini sağlama durumu ile kompleman birikimi arasında ters ilişki saptanmasıdır. Hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlamayan olgularda kompleman birikimi daha sık olup (22/36, %61,1), hematolojik hastalık kriterlerini sağlayan grupta bu oran daha düşüktür (15/47, %31,9). Bu durum MGRS spektrumunda PGNMIg morfolojisini sıklığının bir yansıması olabilir ve komplemanın patogenezde daha görünür olabileceğini düşündürmektedir.

Kompleman birikimi, tutulum kompartmanlarına göre de farklılık göstermiştir. Kompleman birikimi ağırlıklı olarak izole glomerül tutulumu olan olgularda yoğunlaşmış; bu gruptaki 43 olgunun 31'inde (%72,1) kompleman birikimi saptanmıştır. Buna karşılık, damar tutulumunun eşlik ettiği paternlerde kompleman birikimi oldukça nadir izlenmiş (%15.3); izole tübülointerstisyel tutulumu olan olgularda ise daha düşük sıklıkta (%27,3) saptanmıştır. Bu bulgular, monoklonal gammopati ile ilişkili böbrek hastalıklarında kompleman aracılı hasarın daha çok glomerüler kompartmanda belirginleşebileceğini düşündürmektedir.

Bu ilişkiyi daha ayrıntılı değerlendirmek amacıyla, hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlama durumuna göre böbrek tutulum lokasyonlarında kompleman birikiminin dağılımı ayrıca analiz edilmiştir. Bu stratifiye analizde glomerüler dominant tutulum (glomerül içeren tüm paternler: glm, glm+TI, glm+damar, glm+damar+TI) olan grupta belirgin bir ayrışma izlenmiştir: hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlamayan olgularda kompleman birikimi %65,6 (21/32) iken, kriterleri sağlayan olgularda %35,3 (12/34) olarak saptanmıştır. Buna karşılık, izole tübülointerstisyel tutulumlu grupta hematolojik neoplazi tanı kriterlerini sağlama durumuna göre kompleman birikimi sıklığında farklılık izlenmemiştir (her iki grupta %25). Literatür verisi olarak PGNMIg grubunun hematolojik tanı kriterlerinin karşılanmadığı hasta grubunun çoğunu oluşturduğu ve bu paternde kompleman birikiminin sık olduğu bilindiğinden bu gözlemlerimiz şaşırtıcı değildir. Diğer tutulum paternlerinde hasta sayılarının sınırlı olması nedeniyle güvenilir karşılaştırma yapılamamıştır. Bu sonuçlar, kompleman aktivasyonunun özellikle glomerüler fenotipte ve hematolojik neoplazi tanı kriterlerini karşılamayan olgularda daha belirgin olabileceğine işaret etmekle birlikte, alt gruplardaki örneklem büyüklükleri ve olası karıştırıcı değişkenler nedeniyle temkinli yorumlanmalıdır.

Elde edilen bulgular, monoklonal gammopati ile ilişkili böbrek hastalıklarında kompleman aktivasyonunun iki genel eğilim çerçevesinde tartışılabileceğini düşündürmektedir:

1) Kompleman-ilişkili glomerüler paternler (tam immünoglobulin/ağır zincir baskınlığı ile seyreden olgular):
PGNMIg gibi immün kompleks benzeri birikim gösteren paternlerde tam immünoglobulinlerin (özellikle IgG/IgM) klasik yolak üzerinden (C1q–C3) kompleman aktivasyonuna zemin hazırlayabileceği ve bunun glomerüler inflamatuvar hasarı artırabileceği öne sürülebilir. Bu grupta kompleman birikiminin daha sık görülmesi, bu olasılığı destekler niteliktedir.

2) Komplemandan görece bağımsız depozit/toksik etki ağırlıklı paternler (hafif zincir ve depozit hastalıkları):
Amiloidoz, hafif zincir depozit hastalığı ve proksimal tübülopati gibi paternlerde hasarın daha çok depozit birikimi, fibril oluşumu ve/veya hafif zincirlerin doğrudan

toksik etkileri ile ilişkili olabileceği; bu nedenle kompleman eşliğinin daha değişken ve çoğu zaman daha sınırlı kalabileceği düşünülebilir.

Bu çerçeve, çalışmamızdaki dağılım ve kompartman ilişkileri ile uyumlu olmakla birlikte, mekanizmaların kesin olarak ortaya konulması için daha geniş serilerde, standartlaştırılmış kompleman belirteçleri ve mümkünse fonksiyonel verilerle desteklenen çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.6 Laboratuvar Bulgusu Olmayan Hastalar

Çalışma popülasyonumuzda, böbrek biyopsi bulguları dışında monoklonal gammopati varlığını destekleyecek belirgin bir laboratuvar bulgusu olmayan 20 hastadan oluşan dikkat çekici bir alt grup saptanmıştır. Bu hasta grubunun büyük kısmı MGRS tanılı olup (17/20, %85), daha az bir kısmının klinik olarak MM olarak kabul edildiği saptanmıştır (3/20, %15). Ortalama yaşın görece düşük olması (44,95; 18–71) ve cinsiyet dağılımının eşit olması, MGRS spektrumunun bazı olgularda klasik hematolojik/laboratuvar ipuçları olmaksızın yalnız renal tutulumla ortaya çıkabileceğini göstermektedir (26). Bu yaklaşım literatürde de, MGRS tanısının temel olarak renal biyopsiyle konulduğu ve biyopsinin hematolojik değerlendirmeyi yönlendirebildiği vurgusuyla uyumludur. Özellikle PGNMID'de paraprotein yalnızca hastaların %30-40'ında saptanır (27).

Bu alt grupta en sık böbrek tanı paternlerinin PGNMIg (%65) ve MIDD (%25) olması ve olguların çoğunda glomerüler yerleşim baskınlığının bulunması (%90), özellikle glomerüler immün-kompleks benzeri paternlerin böbreğe sınırlı prezentasyonda öne çıkabileceğine işaret etmektedir. Dikkat çekici olarak, bu grupta kompleman birikimi oranı %60 olup, kompleman aktivasyonunun bazı olgularda böbrek hasarının belirginleşmesinde rol oynayabileceği ve tanısal açıdan ek bir ipucu sağlayabileceği düşünülebilir. Öte yandan kemik iliği biyopsisi yapılan olguların çoğunda plazma hücre oranının <%10 olması ve plazma hücre monotipisinin sınırlı sayıda gösterilebilmesi, böbrek biyopsisinin hematolojik eşiğin altında kalan klonların klinik yansımasını yakalamada kritik olabileceğini destekler niteliktedir. Bu gruptaki 20 hastanın 14'ünün tedavi sürecine ulaşılabilmiş olup bu alt grupta klona yönelik tedavi alan olgu sayısının düşük olması (4/14) ancak izlemde progresyon

izlenen hasta sayısının görece çok olması (6/14 olgu) dikkat çekiciydi. Bu bulgular hastanemizde bu hasta grubunun tedavisinin gözden geçirilmesi gerekebileceğini göstermektedir. Kompleman varlığı tedavi seçeneklerini yönlendirmede bir faktör olarak formüle katılabilir. Bu gözlemlerin daha geniş ve standardize takip içeren serilerde doğrulanması gerektiğini düşündürmektedir.

5.7 Hafif Zincir Tipi, Hematolojik Neoplazi Tanı Kriterlerini Karşılama Durumu ve Kompleman Birikimi

Kompleman birikimi ile hafif zincir tipi arasında dikkat çekici bir ilişki izlenmiştir: immünfloresanda kappa hafif zincir görülen biyopsilerin %61,4'ünde kompleman eşlik etmektedir; lambda hafif zincir görülen biyopsilerde bu oran %30,5'tir. Ayrıca kompleman birikimi olan grupta kappa baskınlığının arttığı da korelasyon bölümünde vurgulanmış olup istatistiksel açıdan anlamlıdır (Pearson Chi-Square p=0.004). Bu ayrımın olası nedenlerinden bir tanesi PGNMIg gibi komplemanla daha çok ilişkili paternlerde (%65.7) kappa hafif zinciri baskın olmasının yansıması olabileceği gibi; kappa ve lambda zincirlerin agregasyon eğilimleri, doku bağlanma özellikleri veya immün-kompleksleşme eğilimleri farklı olabilir; bu da kompleman aktivasyonuna yatkınlığı etkileyebilir.

Literatürde MGRS heterojen bir lezyon spektrumunu kapsadığından, tüm MGRS olguları için tek bir kompleman birikim oranı vermek güçtür. Bununla birlikte, PGNMIg gibi immün-kompleks benzeri glomerüler birikim gösteren paternlerde C3 ve sıklıkla C1q eşliği kompleman aktivasyonunu destekleyen tipik bir bulgu olarak tanımlanmıştır. Ayrıca bir derlemede PGNMIg için C3 ko-depozisyonunun değişmez olduğu, C1q'nun ise yaklaşık %55–64 aralığında bildirildiği belirtiliyor. Aynı derlemede PGNMIG'de glomerüle sınırlı granuler mezengial ve kapiller IgG kappa hafif zincir birikimlerinin vakaların %73'ünde saptandığı bildiriliyor (28). Çoğunluğu PGNMIg tanılı 17 vakadan oluşan başka bir derlemede ise C3 birikimi böbrek biyopsilerinin %87.5'inde, C1q birikiminin %68.7'sinde saptanmıştır(2). Bizim serimizde PGNMIg vakalarının %71.4'üne C3 birikimi eşlik etmekte, %31.4'üne C3 + C1q birikimi eşlik etmektedir.

Monoklonal IgG birikimi gösteren proliferatif glomerülonefrit tanılı 37 vakalık bir seride bu vakaların %97.3'üne (36/37) glomerüler C3 birikiminin eşlik ettiği, %63.9'una (23/36) C1q birikiminin eşlik ettiği bildirilmiş. Aynı kohortta paraproteinlerin kappa hafif zincir restriksiyonu %73 (27/37) bulunmuş. Bizim serimizde PGNMIg tanılı vakaların %65.7'si (23/35) kappa hafif zincir restriksiyonu göstermekte olup literatür ile uyumludur (29).

Çalışmamızda genel olarak böbrek biyopsisinde saptanan paraprotein/hafif zincir tipi ile kemik iliği plazma hücrelerinin hafif zincir ekspresyonu uyumlu bulunmuştur. Bununla birlikte, iki olguda böbrek depozitlerinin hafif zincir tipi ile kemik iliği klonunun hafif zincir tipi arasında belirgin uyumsuzluk izlenmiştir. Bu istisnai durumlar aşağıda olası mekanizmalar eşliğinde tartışılmıştır.

İlkinde, böbrek biyopsisinde IgG lambda birikimi saptanırken, serumda IgG kappa paraproteini, idrarda kappa paraproteini ve kemik iliğinde kappa klonal plazma hücreleri mevcuttu. İkinci olguda ise böbrekte IgM lambda birikimi olmasına karşın, kemik iliği klonunda kappa pozitifliği saptanmıştır. Her iki olguda da böbrekteki birikimin hafif zincir tipi (lambda) ile kemik iliği klonunun hafif zincir tipi (kappa) arasında uyumsuzluk mevcuttu.

Literatürde benzer böbrek-Kİ hafif zincir uyumsuzluğu bildiren çalışmalar mevcuttur(30, 31). Bu durumun potansiyel açıklamaları arasında; zaman içinde kemik iliği klonunda meydana gelen bir class switch veya klonal evrim, veya böbrek dokusuna gelen monoklonal immünoglobulin/paraproteinin yerel olarak modifiye olması sayılabilir. Bu iki olgu, paraprotein ilişkili böbrek hastalıklarının patogenezinin her zaman kemik iliği klonu ile basit bir ilişki içinde olmayabileceğine ve daha kompleks mekanizmaların rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

5.8 Tedavi Yanıtının Heterojenitesi ve C3 Birikiminin Modüle Edici Rolü

Çalışmamızın en çarpıcı bulgularından biri, C3 birikimi, tedavi ve progresyon arasında ilişki saptanmış olmasıydı. Çalışma grubumuzun bütününde, klona yönelik tedavi alan popülasyonunda eGFR seviyelerinin almayan popülasyona göre daha iyi olduğu saptanmış olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır ancak potansiyel bir etkinliğe işaret etmekte olduğu görülmüştür (p=0.056, marjinal düzeyde anlamlılık). Ancak hastalar kompleman birikimi olan ve olmayan olarak stratifiye edildiklerinde kompleman birikimi olmayan grupta klona yönelik tedavi alan grubun daha iyi seyrettiği ve aradaki farkın belirgin olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0.04 ve p=0,018). Bulgularımıza göre hedefe yönelik tedavi progresyon riskini belirgin olarak azaltmaktadır (Serimizde hedefe yönelik tedavi almayan vakalarda progresyon %83.3, hedefe yönelik tedavi alan vakalarda progresyon %20.0 olarak saptandı) (p=0,018). C3 birikimi olan hastalarda ise – hastaların klona yönelik tedavi alıp almamasından bağımsız olarak- prognoz C3 birikimi olmayan hastalara oranla daha iyi görünmektedir ve klona yönelik tedavinin klasik immünsupresif/immünmodülatör tedaviye kıyasla prognoz üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde böyle bir veri yoktur. Bulgularımız ışığında monoklonal gammopatili böbrek hastalıklarında tedavi kararı verilirken C3 birikimi durumu da dikkate alınabilecek bir parametre olarak ortaya çıkmaktadır. C3 birikimi olmayan hastaların klona yönelik tedavi almasının daha önemli olabileceği, C3 birikimi olan hastalar için ise klona yönelik tedavi dışındaki klasik immünsüpresif/immün modülatör ajanlarla yaklaşımın da etkili olabileceği, günümüzde yeni çıkan kompleman inhibitörleri gibi alternatif tedavilerinde göz önünde bulundurulabileceği gündeme gelmektedir. Kompleman hedefli tedaviler, monoklonal gammopati ile ilişkili glomerüler fenotiplerde teorik olarak rasyonel bir seçenek olarak gündeme gelmektedir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar alt tiplere göre heterojendir; özellikle monoklonal gammopati ile ilişkili C3 glomerülopatisi olgularında terminal kompleman inhibisyonu teorik olarak rasyonel görünmektedir. Nitekim literatürde hematolojik/klon-yönelimli tedavi ile kombine kısa süreli eculizumab kullanımının bazı olgularda olumlu klinik yanıtla ilişkilendirildiği bildirilmiştir; ancak bu gözlemler ağırlıklı olarak olgu düzeyinde olup kanıt gücü sınırlıdır. Bu nedenle, kompleman inhibisyonunun klon-yönelimli tedaviye ek katkısını ortaya koyacak karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır (21, 22).

Ek bir bulgu olarak, literatürde, çoğunluğu PGNMIg tanılı MGRS olgularından oluşan 17 hastalık bir seride, böbrek immünfloresanında lambda hafif zincir birikimi saptanan olgularda kappa birikimi olanlara kıyasla tedavi yanıtının

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi olduğu bildirilmiştir (2). Buna karşılık, bizim serimizde böbrek immünfloresanında saptanan hafif zincir tipinin (kappa/lambda) progresyon ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

5.9 Çalışmanın Güçlü Yönleri, Sınırlılıkları ve Gelecek Çalışmalar

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, geniş bir zaman aralığında tek bir merkezde biriken arşiv serisi üzerinden monoklonal immünoglobulin ilişkili böbrek hastalıklarının oranı hakkında fikir vermesi ve geniş morfolojik spektrumunu ortaya koyması yer almaktadır. Bir diğer güçlü yön ise daha önce literatürde net değinilmeyen bir konu olan kompleman birikiminin bu grup hastada klinikopatolojik korelasyon çerçevesinde ele alınması ve alt gruplar arasında anlamlı ilişkilerin araştırılmasıdır.

Bununla birlikte çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Tek merkezli olması nedeniyle hasta sayısı kısıtlıdır. Buna ek olarak retrospektif tasarım nedeniyle veri eksiklikleri kaçınılmaz olmuştur; özellikle laboratuvar testlerinin bütün olgularda mevcut olmaması ve takip verilerinin heterojenliği sonuçların yorumlanmasını güçleştirmiş ve multiparametrik analizler yapılmasını engellemiştir. Ayrıca uygulanan immünsupresif/immün modülatör veya klona yönelik tedavi rejimlerinin farklılık göstermesi (farklı protokoller, doz ve süre değişkenliği), tedavi yanıtı değerlendirmesinde karıştırıcı etken oluşturmuş olabilir. Hastaların, özelliklede yaşlarının ileri olması göz önüne alındığında prognoza katkıda bulunabilecek eşlik eden ek karıştırıcı hastalıklar açısından irdelenmemiş olması da diğer önemli bir eksikliktir.

Bulgularımız ışığında gelecek çalışmalar için birkaç öncelikli alan öne çıkmaktadır. Prospektif tasarımlı, standardize takip ve tedavi protokollerine sahip serilerde eGFR slope ve/veya renal sağkalım gibi fonksiyonel sonlanımların kompleman ve tedavi protokolleri ile ilişkisinin doğrulanması önemlidir. Bunun yanında kompleman birikiminin yolak düzeyinde ayrıştırılabildiği daha kapsamlı immün belirteç panellerinin (C1q, C3, C4d, C5b-9 gibi) kullanılması, biyobelirteç geliştirme açısından da değerli olabilir. Son olarak, biyopsilerdeki komplemanbirikiminin prognoz üzerine etkisi ve tedaviyi yönlendirmedeki olası

parametrik katkısının daha geniş serilerle sistematik biçimde irdelenmesi, özellikle de tümör yükünün düşük olduğu klonun gösterilemediği olgularda kişiselleştirilmiş yaklaşımın geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Bu çalışmada monoklonal immünoglobulin/paraprotein depolanması ile giden tek merkezden 102 hastaya ait 104 böbrek iğne biyopsisinin histomorfolojik spektrumu detaylı olarak incelenmiş ve PGNMIg, hafif zincir amiloidoz, MIDD, kast nefropatisi, proksimal tübülopati, C3 glomerülopati, kristal depolayan hisitositozis ve bu paternlerin çeşitli kombinasyonlarını içeren literatürde tanımlanmış geniş morfolojik spektrumun tümüne ait vakaların özellikleri ortaya konmuştur.
2. Monoklonal gammopatili böbrek hastalarının Hacettepe hastanesi Patoloji laboratuarına son 10 yıl içerisinde gelen 3447 böbrek iğne biyopsisinin %3 kadarını oluşturduğu (104/3447) ve %1(34/3447) kadarının MGRS grubunu temsil ettiği tespit edilmiştir. Tüm hastaların hematolojik verilerine ulaşılamadığı için MGRS hastalarının sayısı netleşmemiştir.
3. MGRS hastalarında böbrek biyopsisinde proliferatif ve non-proliferatif patern varlığı homojen bir dağılım gösterirken, hematolojik tanı kriterlerini karşılayan hasta grubunda non-proliferatif paternin ve lambda monotipinin yoğunlaştığı saptanmıştır.
4. C3 birikiminin (immünfloresan incelemede) olguların %44.2'sinde (46 olgu) mevcut olduğu ve Kappa hafif zincir ilişkili paraproteinleri ve proliferatif patern ile anlamlı bir birliktelik gösterdiği saptanmıştır.
5. Laboratuar verilerine ulaşılabilen 74 hastanın 54'ünde (%73) monoklonal gammopati lehine bir veya birden fazla anormal laboratuvar bulgusu mevcut iken hasta popülasyonunun yaklaşık ¼'ünü oluşturan önemli bir grubunda böbrek biyopsi bulguları dışında paraprotein varlığını gösteren başka bir laboratuar bulgusu olmadığı görüldü. Bu hastaların kemik iliği biyopsisi yapılmış olanların %75'inde kemik iliği plazma hücre oranının da %10'un altında olması, tanı ve tedavi süreci sıkıntılı önemli bir hasta grubu olduğunu vurgulamaktadır. Bu hastaların çoğunun proliferatif biyopsi paternine sahip olduğu ve %60'ında kompleman birikimi olduğu görülmüştür.

6. Çalışma grubumuzda hematolojik neoplazi tanı kriterlerinin karşılanmadığı popülasyonun büyük çoğunluğunun klona yönelik tedavi almamış olduğu görülmüştür.
7. Klona yönelik tedavi alan grubun prognozu klona yönelik tedavi almayan gruptan daha iyi olarak kaydedilmiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak sadece sınırda anlamlı kalmıştır.
8. İmmünfloresan çalışmalarda kompleman birikiminin çeşitli açılardan önemli bir parametre olduğu ortaya çıkmıştır
    a. Kompleman birikimi kappa monotipi ile istatiksel olarak anlamlı bir birliktelik göstermektedir
    b. Kompleman birikimi olup olmamasının klona yönelik tedavi ve prognozla önemli bir ilişkisi olduğu saptanmıştır. Kompleman birikimi olmayan hastalarda klona yönelik tedavi alan grubun daha iyi seyrettiği ve aradaki farkın belirgin olarak anlamlı olduğu görülmüştür. C3 birikimi olan hastalarda ise –hastaların klona yönelik tedavi alıp almamasından bağımsız olarak- prognoz C3 birikimi olmayan hastalara oranla daha iyi görünümdedir ve tedavinin prognoz üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.
9. Bulgularımız ışığında monoklonal immünoglobulin/paraprotein ilişkili renal biyopsilerde C3 birikimi mutlaka değerlendirilmelidir ve tedaviyi yönlendirmede bir parametre olabileceği göz önüne alınmalıdır.
10. C3 birikimi olmayan hastaların klonal yönelik tedavi almasının daha önemli olabileceği, C3 birikimi olan hastalar için ise klona yönelik tedavi dışındaki klasik immünsüpresif/immün modülatör ajanlarla yaklaşımın da etkili olabileceği akılda tutulmalı ve bu grupta kompleman inhibitörleri gibi alternatif yeni tedavi stratejileri göz önüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Nat Rev Nephrol. 2019;15(1):45-59.

2. Škoberne A, Škerget M, Kojc N, Frelih M, Rigler AA, Haler Ž V, et al. Complement activation and cryoglobulinemia are common in monoclonal gammopathy of renal significance: Data from a case series. Clin Nephrol. 2021;96(1):16-23.

3. Tan Y, Zhao MH. Complement in glomerular diseases. Nephrology (Carlton). 2018;23 Suppl 4:11-5.

4. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. Blood. 2018;132(14):1478-85.

5. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. N Engl J Med. 2021;384(20):1931-41.

6. Leung N, Rajkumar SV. Multiple myeloma with acute light chain cast nephropathy. Blood Cancer J. 2023;13(1):46.

7. Amaador K, Peeters H, Minnema MC, Nguyen TQ, Dendooven A, Vos JMI, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. Neth J Med. 2019;77(7):243-54.

8. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fermand JP, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood. 2012;120(22):4292-5.

9. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. J Am Soc Nephrol. 2001;12(7):1482-92.

10. Larsen CP, Bell JM, Harris AA, Messias NC, Wang YH, Walker PD. The morphologic spectrum and clinical significance of light chain proximal tubulopathy with and without crystal formation. Mod Pathol. 2011;24(11):1462-9.

11. Bridoux F, Cockwell P, Glezerman I, Gutgarts V, Hogan JJ, Jhaveri KD, et al. Kidney injury and disease in patients with haematological malignancies. Nat Rev Nephrol. 2021;17(6):386-401.

12. Markowitz GS. Dysproteinemia and the kidney. Adv Anat Pathol. 2004;11(1):49-63.

13. 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.

14. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, Zipfel PF, Meri S. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. J Immunol. 1999;163(8):4590-6.

15. Tan M, Jia C, Liu X, Wu D, Yu X, Zhao M, et al. Kidney thrombotic microangiopathy with concurrent monoclonal gammopathy. Nephrol Dial Transplant. 2025;40(4):781-7.

16. Martins M, Bridoux F, Goujon JM, Meuleman MS, Ribes D, Rondeau E, et al. Complement Activation and Thrombotic Microangiopathy Associated With Monoclonal Gammopathy: A National French Case Series. Am J Kidney Dis. 2022;80(3):341-52.

17. Gou SJ, Yuan J, Wang C, Zhao MH, Chen M. Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(11):1884-91.

18. Schurder J, Rafat C, Vigneron C. Complement-dependent, monoclonal gammapathy-associated thrombotic microangiopathy. Kidney Int. 2017;92(2):516.

19. Medjeral-Thomas NR, Cook HT, Pickering MC. Complement activation in IgA nephropathy. Seminars in Immunopathology. 2021;43(5):679-90.

20. Li JP, Du YT, Li S, Rao XR. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS): Prospects for Treatment in Integrated Chinese and Western Medicine. Chin J Integr Med. 2021;27(9):643-8.

21. Moog P, Jost PJ, Büttner-Herold M. Eculizumab as salvage therapy for recurrent monoclonal gammopathy-induced C3 glomerulopathy in a kidney allograft. BMC Nephrol. 2018;19(1):106.

22. Vivarelli M, Barratt J, Beck LH, Jr., Fakhouri F, Gale DP, Goicoechea de Jorge E, et al. The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2024;106(3):369-91.

23. Organisation WH. Haematolymphoid Tumours. 5th Edition ed. Geneva: World Health Organisation; 2022.

24. Paueksakon P, Revelo MP, Horn RG, Shappell S, Fogo AB. Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. Am J Kidney Dis. 2003;42(1):87-95.

25. Yong ZH, Yu XJ, Liu JX, Zhou FD, Wang SX, Zhao MH. Kidney Histopathologic Spectrum and Clinical Indicators Associated with MGRS. Clin J Am Soc Nephrol. 2022;17(4):527-34.

26. Terashita M, Selamet U, Midha S, Nadeem O, Laubach J, Rennke HG, et al. Clinical Outcomes of Monoclonal Gammopathy of Renal Significance Without Detectable Clones. Kidney Int Rep. 2023;8(12):2765-77.

27. Gnanasampanthan S, Kousios A. Monoclonal gammopathies of renal significance. Clin Med (Lond). 2023;23(3):250-3.

28. L'Imperio V, Cazzaniga G, Vergani B, Smith AJ, Alberici F, Pagni F. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: A Molecular Middle Earth between Oncology, Nephrology, and Pathology. Kidney Dis (Basel). 2022;8(6):446-57.

29. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. J Am Soc Nephrol. 2009;20(9):2055-64.

30. Miura S, Katayama K, Sugimoto Y, Tanaka F, Mori M, Takahashi D, et al. Discordance of light chain isotypes between serum and glomerular deposits in proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a case report and review of the literature. BMC Nephrol. 2023;24(1):199.

31. Shimohata H, Ohgi K, Maruyama H, Miyamoto Y, Takayashu M, Hirayama K, et al. A Case of Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal IgG Deposits That Showed Predominantly Membranous Features. Case Rep Nephrol. 2017;2017:1027376.