

# Henoch-Schönlein Vaskülitinde Böbrek Tutulumu ve Tedavisi

## THE RENAL INVOLVEMENT AND ITS TREATMENT IN HENOCH-SCHONLEIN VASCULITIS

Dr. Mustafa BAK,<sup>a</sup> Dr. Ayşegül CEBE,<sup>a</sup> Dr. Erkin SERDAROĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

### Özet

Henoch-Schönlein vaskülit, nedeni kesin olarak bilinmeyen, birden çok sistemi etkileyebilen, öncelikle deri, gastrointestinal sistem, eklem ve böbreğin küçük çaplı kan damarlarını, özellikle de postkapiller venülleri tutan, çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir. Henoch-Schönlein vaskülitinde potansiyel en büyük tehlikeyi oluşturan ve en ciddi sekeli bırakan böbrek tutulumudur. Bildirilen böbrek hastalığı insidansı %20-50 arasında değişir. Böbrek tutulumu genellikle döküntü başlangıcını izleyen ilk üç ay içerisinde görülür. Böbrek tutulumunun yararı kanıtlanmış kesin bir tedavisi yoktur. İntravenöz metil prednizolon ve devamında oral prednizolon tedavisi denenebilir, ancak steroidlerin Henoch-Schönlein vaskülitinde yararı tartışmalıdır. Steroide yanıtız hastalarda tedaviye öncelikle azatioprin gibi bir sitotoksik ilacın eklenmesi düşünülebilir. Hızla ilerleyici glomerülo nefritli ve böbrek biyopsisinde %50'nin üzerinde kresent oluşumu bulunan hastalarda intravenöz metil prednizolon, siklofosfamid ile birlikte dipiridamol gibi bir antikoagülanın birlikte kullanılması göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik bulguları ağır hastalarda, yararı kanıtlanmamış olmakla birlikte plazmaferez bir tedavi seçeneği olabilir. İlerleyici hasar geliştirebilecek hastaların önceden belirlenebilmesi ve erken tedavi başlanması hastalığın prognozu yönünden önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Henoch-schönlein vaskülit, renal tutulum, tedavi, prednizolon, azatioprin, siklofosfamid

### Abstract

Henoch-Schonlein vasculitis is the most common multisystem vasculitis in childhood. The cause of disease is unknown and affects primarily postcapillar venules and involves especially skin, joint, gastrointestinal system and renal capillaries. The most serious and prognostic involvement of Henoch-Schonlein Vasculitis is the renal involvement. The reported incidence of renal involvement changes between 20-50%. Renal involvement occurs especially within the three months after the rash. There is no evidence-based management of renal involvement in Henoch-Schonlein vasculitis. Methylprednisolone and subsequently oral prednisolone administration may be useful, but the benefits of steroids are controversial. The addition of cytotoxic drugs such as azathioprine may be useful in steroid resistant patients. Methylprednisolone and cyclophosphamide and anticoagulant therapy may be useful in patients with rapidly progressive glomerulonephritis. The benefit of plasmapheresis in addition to immunosuppression is controversial. Definition of patients who progress renal damage and starting treatment in early period of disease has prognostic importance.

**Key Words:** Henoch-schonlein vasculitis, renal involvement, treatment, prednisolone, azathioprine, cyclophosphamide

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15:12-25

**H**enoch-Schönlein vaskülit (HSV), nedeni kesin olarak bilinmeyen, birden çok sistemi etkileyebilen, öncelikle deri, gastrointestinal sistem, eklem ve böbreğin küçük çaplı kan damarlarını, özellikle de postkapiller venülleri tutan, çocukluk çağının en sık görülen

vaskülitidir.<sup>1</sup> Altı aydan itibaren tüm yaşlarda görülebilmesine karşın, en sık 2-8 yaş arasında görülür. Erkek/kız oranı 1.5'dir. HSV'nin yıllık insidansı 100.000 çocukta yaklaşık 13.5-18'dir.<sup>2</sup> Tüm yıl boyunca da görülebilmekle beraber sonbahar, kış aylarında ve ilkbaharda daha sık görülmektedir. Hastalık geniş bir coğrafi dağılım gösterir, ancak zenci ırkında çok nadirdir. HSV başlıca deri, eklem, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulumu ile karakterizedir. Sistemik bulgular hastaların %80'inde ortaya çıkar ve en sık bulgu deri döküntüsüdür.<sup>1</sup> Hastaların hemen hemen tümünde görülen purpurik deri döküntüsü karakteristiktir.

Geliş Tarihi/Received: 03.02.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 04.10.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Ayşegül CEBE  
Sultan 1. İzzettin Keykavus Devlet Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, SİVAS  
aysegul93@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Ancak başlangıç bulgusu olarak sadece %50 hasta da vardır. Lezyonlar genellikle simetrik olarak alt ekstremitelerin distal ve ekstansör yüzlerinde ve gluteal bölgelerdedir. Klasik lezyonlar başlangıçta ürtikeriyal, eritematöz, makülopapüler döküntü tarzındadır ve kısa sürede purpura özelliğini kazanır. Üç yaşından küçük çocuklarda saçlı deri, göz çevresi, el ve ayak sırtında ödem gözlenebilir. Eklem tutulumu hastaların %60-84'ünde görülür, hastaların %25'inde döküntüden önce ortaya çıkar ve genellikle tek eklemi ilgilendirir. Büyük eklemler özellikle ayak bileği ve dizde eklem şişliği ve ağrı tipiktir. Eklem bulguları günler içerisinde deformite bırakmadan kaybolur.<sup>3,4</sup> En sık görülen gastrointestinal bulgu ağır, intermittan kolik tarzında karın ağrısıdır ve gastrointestinal sistem tutulumu olan olguların %80'inden fazlasında görülebilmektedir.<sup>5</sup> Gastrointestinal kanama dışında, yaşamı tehdit eden en ciddi komplikasyonlar intususepsiyon ve barsak perforasyonu olarak bilinmektedir. HSV'ne bağlı intususepsiyon sıklığı %3'dür ve hastaların %65'inde ileoçekal bölgeyi ilgilendirir. Hemorajik pankreatit ve yağlı dışkı, karaciğer ve dalak büyümesi, mezenterik lenf bezlerinde büyüme, peritoneal eksuda, safra kesesi ödemi, pseudomembranöz kolit, geç dönemde iskemiye bağlı ince barsak daralması, protein kaybettiren enteropati, diffüz özafajit veya gastrit nadiren de olsa görülen gastrointestinal sistem bulgularıdır.<sup>6</sup> Hastaların %1-8'inde santral sinir sistemi tutulumu görülür. Hafif serebral tutulum hastaların 1/3'ünde başağrısı şeklindedir ve bu hastalarda EEG anormalliklerinin de görüldüğü bildirilmiştir.<sup>7</sup> Serebral vaskülit, generalize nöbet, kafaiçi kanama, ensefalopati ve kortikal körlüğe de neden olabilmektedir.<sup>8</sup> Renal tutulum olmadan da hipertansiyon, hafif düzey hipertansiyondan ansefalopatiye kadar uzanan tablolarla karşımıza çıkabilmektedir.<sup>9</sup> HSV'de akciğer tutulumu çok nadirdir. Akciğer kanaması kliniğe hemoptizi ile yansır.<sup>10</sup> HSV'de kardiyak tutulum sıklığı %3.8'dir. En sık perikard tutulumu ve miyokard infarktüsü bildirilmektedir.<sup>11</sup> HSV'de az sıklıkta akut skrotal ödem, spermatik kord hematomu, intratestiküler segmental infarktüse bağlı testiküler ağrı ve nekroz, skrotal ve perineal hematoma da görülebilmektedir.<sup>12</sup>

## HSV'de Böbrek Tutulumu

HSV'de potansiyel en büyük tehlikeyi oluşturan ve en ciddi sekeli bırakan böbrek tutulumudur.<sup>3</sup> Böbrek tutulumu büyük çocuklarda %50 ve süt çocuklarında %25 sıklıkta bildirilmektedir. İki yaş altı çocuklarda ise sadece %2-5 oranında görülür.<sup>13</sup> Hastaların HSV tanısı sonrası iyi izlemi ile böbrek tutulumunun saptanma sıklığı giderek artmaktadır. Kaku ve ark.,<sup>14</sup> 194 olguyu 17 ay izledikleri çalışmalarında, progressif olarak artan bu riski birinci ayda %16.5, 3.ayda %26.6, 6.ayda %31.2 ve birinci yılda %35.4 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada hastalar 7 yaşından küçük ve büyük olarak iki gruba ayrıldığında, büyük yaştaki çocuklarda renal tutulum sıklığının arttığı da saptanmıştır. Blanco ve ark.,<sup>15</sup> 116 çocuk ve 46 erişkin hastayı içeren çalışmalarında, çocuklarda böbrek tutulumu oranını %29 (%22 hematüri ve nefrotik olmayan proteinüri, %3 nefrotik sendrom) bulmuşlar ve böbrek yetmezliği saptamamışlardır. Garcia ve ark.<sup>16</sup> 73 çocuk ve 31 erişkin hastayı 6 yıl izledikleri çalışmalarında; çocuklarda %45 hematüri ve nonnefrotik proteinüri, %8 nefrotik sendrom ve/veya akut nefritik sendrom bildirmektedir.

Genellikle böbrek tutulumu döküntü başlangıcından sonra üç ay içerisinde görülür. Böbrek tutulumu hastaların %80'inde ilk 4 haftada, geri kalan %20'sinde ikinci ve üçüncü aylarda ortaya çıkar.<sup>16</sup> Panbunruang ve ark.<sup>17</sup> 47 HSV'li çocuğu 60 ay izleyerek %46.8 böbrek tutulumu saptamışlar, tutulumun %72.7 hastada ilk 2 ay içerisinde, geri kalan hastalarda ise ilk 6 ay içerisinde olması nedeniyle, HSV tanısı alan her çocuğun idrar bulgularının en az 6 ay izlenmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Hastaların 3 yıl süresince ayda bir takip edilmelisi ve böbrek tutulumu açısından ömür boyu izlenmesi gerektiği de düşünülmektedir.<sup>2</sup>

HSV klinik seyri sırasında böbrek tutulumu riskinin aşağıda faktörlerin varlığında arttığı bildirilmektedir.<sup>14,18,19</sup>

- Hastanın 4 yaşın üzerinde olması,
- Döküntünün bir aydan uzun sürmesi (persistan purpura),
- Persistan karın ağrısı ve kanlı gaita,

- Faktör XIII düzeyinin düşük olması,
- Hipertansiyon,

Kanlı gaitası olan çocuklarda böbrek hastalığı riski, gaitada gizli kanı negatif olanlara göre 7.5 kat daha fazladır. Hastalığın başlangıcından önce kısa süreli ilaç alımı ile böbrek tutulumu arasındaki ilişki tartışmalıdır.<sup>16</sup> Hastalığın başlangıcında hematüri olması ve hastalığın seyri sırasında böbrek tutulum bulgularının devam etmesi böbrekteki hasarlanmanın kuvvetli göstergesidir. Renal tutulumla etkili olabilecek diğer faktörler, hastalığın yaz mevsimi başlaması, başlangıcında anemi olması, relaps gözlenmesidir. Çocuklarda vaskülit başlangıcından sonra ilk üç ay içerisinde proteinüri ve hematürinin devamı, hastalık süresince relapsların olması daha sıktır. Böbrek hasarının en iyi göstergesi ise nefrotik sendromdur.<sup>16</sup> HSV'de böbrek tutulumu klinik olarak Meadow ve ark.nın 1972'de yaptıkları sınıflandırmaya göre Tablo 1'de gösterilmiştir.<sup>20</sup>

Böbrek tutulumunun genellikle en erken bulgusu hematüridir. HSV'de böbrek histopatolojisi minimal lezyon hastalığından, ağır kresentik glomerulonefrite kadar geniş bir yelpaze içerisindedir. Hastaların %1-3'ünde son dönem böbrek yetmezliği bildirilmektedir.<sup>3</sup> HSV nefritinde böbrekte histopatolojik değişiklikler mezengial proliferasyon, kresent oluşumu ve ağırlığına göre 'International Study of Kidney Disease in Children' kriterlerine göre altı grupta sınıflandırılmaktadır (Tablo 2).<sup>21</sup> İmmunofloresan mikroskopide karakteristik tanı koydurucu bulgular C<sub>3</sub>, fibrinojen, çift hafif zincir ve daha nadir IgG ve IgM in eşlik ettiği granüler mezengial IgA depolanmasıdır.<sup>22</sup> Elektron mikroskopide elektron yoğun depolanma mezengial bölgededir. Aktif hastalıkta, daha fazla ve büyük mezengial depolanma,

**Tablo 1.** HSV'de renal tutulumun klinik bulgularının Meadow'a göre sınıflandırılması.

- |  |
|--|
| A. Mikroskopik hematüri                          |
| B. Hematüri + proteinüri (<1gr/gün)              |
| C. Akut nefrotik sendrom + proteinüri (<1gr/gün) |
| D. Nefrotik sendrom + makroskopik hematüri       |
| E. Nefrotik sendrom + akut nefritik sendrom      |

**Tablo 2.** International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) göre HSV'de böbrek tutulumunun histopatolojik sınıflaması.

- |   |
|---|
| I) Minimal glomeruler değişiklikler                             |
| II) Kresent olmaksızın mezengial proliferasyon                  |
| a) Fokal mezengial proliferasyon                                |
| b) Diffüz mezengial proliferasyon                               |
| III) Mezengial proliferatif glomerulonefrit ve kresent <%50     |
| a) Fokal mezengial proliferasyon                                |
| b) Diffüz mezengial proliferasyon                               |
| IV) Mezengial proliferatif glomerulonefrit ve kresent %50 - %75 |
| a) Fokal mezengial proliferasyon                                |
| b) Diffüz mezengial proliferasyon                               |
| V) Mezengial proliferatif glomerulonefrit ve kresent >%75       |
| a) Fokal mezengial proliferasyon                                |
| b) Diffüz mezengial proliferasyon                               |
| VI) Pseudomezengiokapiller glomerulonefrit                      |

kapiller duvar tutulumu (küçük subendotelyal ve küçükten büyüğe hörgüç şekilli subepitelyal depolanma) görülür. Glomerüller hasarın derecesine bağlı olarak değişen visseral epitel hücrelerin ayakta çıkıntı oluşumu, kapiller bazal membran incilmesi, kalınlaşması ve lamellenme görülür.<sup>22</sup>

HSV nefritinde en ağır görülen form ise nefrotik ve akut nefritik sendromun birlikte görüldüğü klinik tablodur.<sup>3</sup> En hafif formda böbrek yetmezliği gelişme riski %5'in altında iken en ağır formda %50'nin üzerine çıkar. Ağır akut glomerulonefrit, nefrotik sendrom veya %50'den fazla glomerülde kresent varlığında ileri dönemde renal komplikasyonlar ve son dönem böbrek yetmezliği riski daha fazladır.<sup>23</sup> Kompleman 4a veya kompleman 4b eksikliğinde şiddetli hastalık daha sık bildirilmektedir.<sup>20</sup> Tubulointerstisyel hasarın derecesi glomerüller patoloji ile korele gitmektedir.<sup>20</sup> Kawasaki ve ark.<sup>19</sup> böbrek yetmezliği için risk faktörlerini, faktör XIII düzeyinin düşüklüğü, hipertansiyon, nefrotik sendrom, kresentleşen glomerül oranı, makrofaj infiltrasyonu ve tubulointerstisyel değişikliklerin varlığı olarak bildirmiştir. Bu çalışmada interstisyel fibrozis, glomerüller fibrinoid nekroz ve glomerüller skleroz böbrek yetmezliği için bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur. Proliferatif glomerulonefrit saptanmasının ve mezengial, subepitelyal ve subendotelyal alanların her üçünde de depolanmanın olması da

kötü prognostik özellik olarak bildirilmektedir.<sup>24</sup> Sönmez ve ark.,<sup>25</sup> 66 hastalık çalışmalarında, hastaların %8'inin orta derecede böbrek tutulumu nedeniyle hospitalize edildiğini, böbrek biyopsisi yapılan hastalarda klas I ve II'nin sık saptandığını bildirmiş ve ortalama 3.3 yıl izledikleri olguların 15'inde hafif idrar bulguları, 4'ünde aktif böbrek tutulumu ve bir hastada ise böbrek yetmezliği geliştiğini saptamıştır. Bu çalışmada hastaların %37.9'unda rekürrens gelişmiş ve bu hastaların %37.1'inde persistan patolojik bulguların varlığı gösterilmiştir. Sönmez ve ark.<sup>25</sup> hastalığın klinik başlangıcının prognozla ilişkili olduğunu, rekürrens ve tedavinin prognozu etkileyebileceği ve mezengial IgG ve C<sub>3</sub> birikiminin böbrek hasarının patogeneğinde rol alabileceğini öne sürmüştür.

HSV ve IgA nefropatisi (erişkinlerde daha sık görülür) birbiri ile ilişkili bozukluklar gibi gözükmemektedir. IgA nefropatisi olan erişkin hastaların %30'unda HSV'ye benzeyen döküntü ve eklem belirtileri de görülür. Her iki bozuklukta yüksek IgA seviyeleri ve benzer IgA değişiklikleri (yüksek IgA, IgA-1C, IgA1-1C, IgA-fibrinonektin agregatları, dolaşımdaki aberant glikozile IgA) dikkati çeker ve renal biyopsi bulguları aynıdır.<sup>24</sup> Elektron mikroskopik çalışmalarda sıklıkla subendoteliyal alanlarda ve mezengium içerisindeki depozitler gösterilmiştir. İmmunofloresan olarak mezengial IgA birikimi bazı hastalarda IgG, IgM, ve C<sub>3</sub> buna ek olarak görülebilmektedir. HSV morfolojik olarak IgA nefropatisine benzemektedir.<sup>16</sup> Ancak HSV ve IgA nefropatinin farklı hastalıklar olduğuna dair bulgular da mevcuttur. Zhou ve ark.,<sup>26</sup> 120 HSV'li ve 31 IgA nefropatili hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında glomerüler global sklerozu IgA nefropatisinde hastalarda %35.5 ve HSV'de ise sadece %3.1 oranında, mezengial sklerozu IgA nefropatisinde %41.9 ve HSV'de %6.3 oranında, endotelial proliferasyonu IgA nefropatisinde %29. HSV'de %65.6 oranında saptamıştır. Bu çalışmada ortalama 20 ay süresince izlenen HSV'lilerin %72.5'unun ve ortalama 34 ay izlenen IgA nefropatilerin %19.4'unun tam remisyona girdikleri bildirilmektedir. Yazarlar HSV ile IgA nefropatisinin olasılıkla aynı immun anormaliteyle seyreden 2 farklı hastalık olduğunu düşünmüştür.

## Etioyopatogenez

IgA tüm vücutun dış salgılarında bulunan başlıca immunglobulindir. Serum IgA'sı %90 monomeriktir. Öte yandan salgılarda bulunan IgA ise çoğunlukla polimeriktir. IgA'ya ait dimer ya da polimerler J zinciri denilen bir bağlayıcı polipeptid içerirler. Glandüler epitel hücrelerinde sentezlenen sekretuar komponent, lokal bağışıklığı sağlamak için mukozal yüzeylerdeki dimerik IgA'ya bağlanır ve daha stabil hale gelir. IgA'nın her iki alt sınıfı (IgA1 ve IgA2) serum ve salgılarda mevcuttur. IgA1 serum IgA'nın %90'nını oluşturur. Serum IgA'sı bronşial, üriner, gastrointestinal mukozal bölgelere kadar kemik iliği dalak ve periferik lenf bezlerindeki B hücrelerinden de kaynaklanır. Bu bölgelerdeki hücreler monomerik ve polimerik IgA formları oluşturacak kapasitededirler ve T helper ve T supresör hücrelerin etkisi altındadırlar. Barsak lamina propriası bu katkının önemli miktarını sağlarken, burada üretilen monomerik IgA (7S)'nin ancak çok az bir kısmı lenfatik sistemle dolaşıma katılır. Polimerik IgA (10-21S) ise tercihen katabolize olduğu karaciğere doğru portal sistemle taşınır.<sup>13,22</sup>

**Humoral immun anomaliler;** HSV nefritinde mezengial depozit pIgA1 (polimerize J proteini ile köprüleşmiş) içerir, sekretuar komponenti yoktur. IgA'nın mezengial depozitleri oluşturması için hem polimerik hem de kompleks olması gerekir. IgA endojen veya eksojen antijenlere karşı oluşabilmektedir. Bir çok çalışmada streptokoklar, viral ajanlar (sitomegalovirus, Epstein-Barr virusü gibi), soya proteini, pirinç ve inek sütü ile IgA ve otoantikör oluşumu bildirilmiştir. Bu antikörler nükleoproteinlere, vasküler endotelial hücrelere glomerüler hücrelere ve glomerüler bazal membran antijenlerine karşı sadece IgA sınıfı değil IgG sınıfı olarak da gösterilmiştir.<sup>27</sup> Relapslarda yine IgA oluşumu, T helper/T supresör oranı ve IgA taşıyan B hücre sayısı artışı saptanmaktadır. Polimerik yapıda IgA2'nin oluşum bölgesi kemik iliğidir. T helper hücrelerin, B hücrelerinden IgA yapımını, interlökin 4, interlökin 5 ve interlökin 6 ile indükledikleri düşünülmektedir. Ek olarak interlökin 7'de, B hücre farklılaşmasını etkiler.<sup>13</sup> IgA yapısında romatoid faktör ve anti-alfagalaktozil anti-

korlar HSV'de bulunabilir. IgA-fibronektin kompleks oluşumu da artmıştır.<sup>27</sup>

**IgA inkomplet glikolizasyon;** IgA'nın tam olmayan glikolizasyonu IgA-lektin, IgA1-IgG veya IgA1-IgA1 oluşumunu artırır. HSV nefritli hastalarda glikozile IgA1 gösterilmektedir. Fakat renal tutulumu olmayan hastalarda görülmez.<sup>28</sup>

**IgA Kompleksleri;** IgA kompleman kompleksinin (IgA-CC) glomerüler depolanması mezengiyal proliferasyon ve ekstraselüler matriks üretiminde temel rol oynamaktadır. IgA nefropatisi ve HSV'deki glomerüler nekrozun nedeni IgA-CC kompleksidir. Her iki hastalıkta da glomerüler IgA daha çok polimerik formda (pIgA) görülmektedir ve IgA1 izotip grubundandır. Glomerüllerden asidik pH ile yüksek moleküler ağırlıklı IgA'nın izole edilmesi glomerüllerde IgA-CC nin birikimi olduğunu destekler. Bu kompleksler IgA1, IgA2, IgG ve fibronektin'den oluşur. IgA nefropatisinde hematürinin şiddeti ile bu kompleksler arasındaki ilişki bir çok çalışmada bildirilmiştir. HSV'nin akut fazı sırasında IgA-CC genellikle bulunur ve hematürik epizodla bağlantılıdır.<sup>27</sup> Lewinsky ve ark.<sup>29</sup> HSV'de IgA-CC'deki IgG miktarını IgA nefropatisine göre daha yüksek olarak bildirmektedir. Bazı deneysel çalışmalarda IgA nefropatisindeki IgA-CC kompleksinin oluşumunda kullanılan antijenin ve polimerik IgA ile IgG'nin tipinin glomerüler lezyonun başlatılmasında farklı rol oynadıkları tespit edilmiştir.

**IgA komplekslerinin klirensi;** IgA-CC esas olarak siyaloglikoprotein içeren IgA hepatosit reseptörlerine bağlanarak karaciğerde elimine edilir. Böbrek gibi diğer organlarda bu klirens yardımcı olur. Plazma artmış IgA-CC düzeyleri teorik olarak ya artmış üretim ya da azalmış klirens veya her ikisinin birlikte varlığında oluşur. Mononükleer fagosit sistemindeki bozukluğa bağlıda klirens azalma oluşur. Bununla birlikte IgA nefropatisi ve HSV'de anormal glikolize olmuş IgA sialoglikoproteinler içeren hepatosit reseptörleri tarafından yetersiz temizlenmektedir.<sup>27</sup>

**Allerji;** Bir çok çalışma HSV ile hipersensivite arasındaki ilişkiyi göstermektedir. HSV'de yüksek IgE seviyeleri tespit edilmiştir.

IgA nefropatisinde de IgE plazma seviyeleri yüksekliği gösterilmiştir. Yüksek plazma IgE düzeylerine steroidlere yanıtı proteinüri ve orta dereceli histolojik değişiklikleri olan hastalarda daha sık rastlanılmaktadır.<sup>27</sup>

**İmmunogenetik faktörler;** Kuzeybatı İspanya'da HSV hastalarda insan lökosit antijeni (HLA) DRB1\*01 yüksek sıklıkta bildirilmektedir. DRB1\*01'in hastalığın klinik gidişi hakkında bir belirleyici olmamakla birlikte, IgA sınıfı antikor yapımını arttırdığı bilinmektedir. İnsan lökosit antijeni B35 de renal komplikasyonlar için risk faktörü olarak belirtilmektedir.<sup>16</sup> İspanya'da interlökin 1 reseptör antagonisti RN\*2 allel gen polimorfizmi (IL1RN2) ağır renal tutulum ve renal hastalıkla ilişkili olarak bulunmuşken ve ilişki Çinli hastalarda gösterilememiştir ve her iki grupta intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1) polimorfizmi hastalıkla ilişkili bulunmamıştır.<sup>30,31</sup> Son zamanlarda yapılan bir çalışmada interlökin 1beta (IL-1B) polimorfizmi T alleli taşıyan ve kütanöz HSV bulguları gösteren çocuklarda, renal tutulum riskinin arttığı bildirilmiştir.<sup>32</sup> Ağır zincir anahtar alanındaki polimorfizm ve farklı fenotipler (C4B nul, C3FF ve BFF gibi) IgA nefropatisinde etkili olabilmektedir.<sup>27</sup>

**Kompleman;** HSV ve IgA nefropatisinde kompleman sisteminin komponentlerinin düzeyleri genellikle normaldir.<sup>13</sup> HSV'li çocukların serum total hemolitik kompleman (CH50) aktivitesi, properdin (faktör P) düzeyinin düşük olması, glomerül lezyonlarında C<sub>3</sub> ve properdin varlığı, C1q ve C<sub>4</sub>'ün yokluğu HSV'de kompleman aktivasyonunun alternan yoldan olduğunu göstermektedir.<sup>3</sup>

**Koagülasyon;** HSV ve IgA nefropatisinin patogeneziyle koagülasyon sistemi kuvvetle ilişkilidir. Çünkü her iki hastalıkta da dolaşımdaki prostoglandin I<sub>2</sub> sentezi inhibe edilerek plazminojenin fonksiyonel ve kantitatif olarak defekti oluşur. Bu defekt HSV'de fibrin stabilizan faktör (FXIII) azalmasına ve IgA nefropatisi ve HSV'de görüldüğü gibi von Willebrand faktör plazma düzeyleri artmasına neden olarak fibrinin intraglomerüler alanda birikmesine yol açar.<sup>27</sup>

**Glomerüler lezyonların patogenezi;** IgA-CC'nin üst üste mezengial alanda birikimi boyut büyüklükleriyle ilişkili olabilir. Yüzeydeki mezengial hücre yüzey spesifik reseptörlerine öncelikle farklı komponentleri olan IgA-CC'ler birikir. Aslında mezengial hücre yüzey reseptörleri polimerik IgA ve lambda IgA1'e monomerik IgA ve kapta IgA1den daha iyi yanıtlıdır. IgA1'in agregat formu mezengial hücre yüzeyine Fc reseptörlerinden farklı yapışabilir. IgA ile mezengial hücre yüzeyinin karşılıklı etkileşimi in vitro olarak monosit kemoatraktant protein-1 (MCP1), interlökin-8 gibi kemokinlerin yapımı ve salınımına ve polimorf nüveli lökositler ve monositlerin çekilmesine yol açar. Mezengial hücre yüzeyinin stimüle edilebilmesinde akut fazda interlökin-1, tümör nekrotizan faktör- $\alpha$ , ve interlökin-6 rol oynarken kronik fazda trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforming büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) yer alır.<sup>27</sup> Bu sitokinler ya mezengial hücrelerin kendisi tarafından ya da bölgeye gelen infiltratör hücreler tarafından yapılmaktadır.<sup>27</sup> Akut fazda rol oynayan interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekrotizan faktör- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) inflamatuvar süreci başlatırlar. Araştırmalar aynı zamanda interlökin-6'nın mezengial hücrelerin proliferasyonundan sorumlu olan otokrin büyüme faktörü olabileceğini de göstermektedir. İnterlökin-6'nın, mezengial hücreler ya da T hücreler aracılığıyla anormal şekilde oluşumunun, IgA nefropatisindeki mezengial hücre çoğalmasından sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Bu kavrama destek olarak IgA nefropatili olguların idrarındaki artmış interlökin-6 düzeyleri gösterilmektedir. Diğer potansiyel araçlar interlökin-1 (mezengial çoğalmada otokrin etkilidir), trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve olası düşük yoğunluklu lipoproteinlerdir.<sup>13</sup> T hücrelerden salgılanan TGF $\beta$ 'nin HSV'nin akut fazında arttığı ve IgA yapımını arttırdığı öne sürülmektedir.<sup>33</sup> Glomerülerdeki makrofaj veya T hücrelerinde hiçbir sayısal artış olmamasına karşın interstisyumda CD4/CD8 oranı ve bunların artmış sayıları görülür. Renal disfonksiyonu ve glomerüler sklerozu olan olgularda interferon  $\gamma$ /interlökin-10 oranının arttığı, interlökin-10 düzeyinin ise tubulointerstisyel hasarla korele olduğu görülmüştür. Sonuçta Th1/Th2

predominansının ve proinflamatuvar sitokinler hastalığın patogeneziinde yer almaktadır.<sup>34</sup> Damar endoteli kaynaklı büyüme faktörünün (VEGF) hastalığın akut fazında damar duvarında artan miktarlarda yapımı, interlökin 6, interlökin-1 ve reaktif oksijen radikallerini artırır. Bir diğer önemli nokta da VEGF yapımının artışı plazminojen sistemini ve pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna neden olmasıdır. Plazminojen aktivasyonu sonucu damar içinde fibrin birikir.<sup>35</sup> HSV'deki damar endoteli hasarına neden olan nötrofil aktivasyonunu başlatan sitokinler olarak interlökin-8, epiteliyal hücre kökenli nötrofil aktive edici peptid (ENA-78) araştırılmış ve bu mediatörlerin öncülüğünde "regulated upon activation normal T cell expressed and secreted" (RANTES)'in arttığı, bu durumun inflamasyonda nötrofil toplanmasına neden olduğu gösterilmiş ve bu nedenle interlökin-8 gen polimorfizminin renal hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.<sup>36</sup> Nitrik oksit metabolizmasının patogeneziinde etkili olduğu ve sitokin stimülasyonundan (TNF $\alpha$ , interlökin-1 $\beta$ ) etkilenmediğini gösterilmiştir.<sup>37</sup> Vasküler dirençle ilgili diğer bir mekanizma endotelindir. Endotel hücrelerinden salınan bu vazokonstriktör peptid HSV'li olgularda akut fazda remisyondaki hastalara göre daha yüksek bulunmuş ancak hipertansiyonla ve renal tutulumla ilişkisi saptanamamıştır.<sup>38</sup>  $\beta$ 2-integrinler hem HSV nefritinde hem de IgA nefropatisinde glomerüler hasarın indüksiyonunda önemli bir role sahiptirler.<sup>39</sup> Özellikle HSV nefropatisinde ICAM-1 ile C<sub>3</sub> reseptör etkileşimi lokositlerin glomerül infiltrasyonuna neden olur.<sup>40</sup>

**Epiteliyal kresent patogenezi:** Kapiller nekroz ve glomerüler kresent varlığı HSV'de IgA nefropatisinden çok daha fazla görülür ve bunların sayıca fazlalığı, klinik bulguların ağırlığını ve prognozu belirler. IgA-CC'nin subendotelyal birikimi endotel hücrelerini stimüle ederek onların vonWillebrant faktör salınımına ve glomerüler fibrin depozisyonu ile sonuçlanan koagülasyon kaskadının başlatılmasına, makrofajların alana çekimine ve sitokin bağımlı epiteliyal hücre proliferasyonuna neden olur. Ayrıca masif mezengial immun depolanma; glomerüler bazal membranda ayrılma ve daha sonra oluşan, sebebi

bilinmeyen podosit hasarı sonucu artmış kresent formasyonuna yol açar.<sup>27</sup>

Glomerüler skleroz immün kompleks ve fibrin aracılığıyla mezengial oklüzyon sonucu oluşur. Aynı zamanda bu glomerüler lezyonların anjiyotensin ve prostaglandinlerin (PGE) bozuk lokal oluşumunun aracılık ettiği vazokonstrüksiyonun bir sonucu olması da mümkündür. Mezengial hücre anjiyotensin reseptörlerine sahiptir. Hücre anjiyotensin mevcudiyetinde kasılarak glomerüler filtrasyon alanını azaltır. Anjiyotensinin, makromoleküllerin glomerüler alımını arttırdığı gözlemlenmiştir. Prostaglandinler ise mezengial hücrelerden salınır ve dilatasyona neden olur. Anjiyotensindeki bir artışın ve prostoglandinlerdeki düşüşün etkisi gözlemlenmiş fonksiyonel anormalliklerin nedenini açıklayabilir. Ancak IgA nefropatisindeki glomerüler anjiyotensin II reseptörlerinin düşük regülasyonu ve HSV'li hastalardaki azaltılmış plazma prostasiklin metabolit konsantrasyonları bildirilmektedir. Hiperinfiltrasyon bir kez nefron hasarı oluşur oluşmaz hastalığın ilerlemesinde rol oynar.<sup>13</sup>

Son zamanlarda yapılan çalışmada anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) gen inseriton/deletion polimorfizminde, DD genotipinin varlığının HSV nefritinde hastalığın şiddeti ve proteinürinin miktarını etkilediği bildirilmiştir.<sup>41</sup>

Oksidatif hasar ve lipid peroksidasyonu HSV'nin patogenezinde ve özellikle de renal hasar oluşumunda oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda hastaların farklı klinik tablolarının oluşumunda reaktif oksijen moleküllerinin etkisi incelendiğinde renal tutulumu olanlarda lipid peroksidasyonunun daha fazla olduğu bildirilmektedir.<sup>42</sup>

### Laboratuvar

HSV'ye özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızında artma, lökositoz ve eozinofili, C-reaktif proteinde artış sıklıkla saptanmaktadır. Trombosit sayısı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, kanama ve pıhtılaşma zamanları normaldir. Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk saptanabilmektedir.<sup>43</sup> Renal tutulumda hematüri, lokositüri, proteinüri ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma saptanabilmektedir.

Proteinüri, nefrotik sınırlara kadar yükselebilmektedir. Gastrointestinal tutulum olduğunda gaitada kan pozitif bulunabilmekte ve gastrointestinal sistem tutulumuna sekonder normokrom normositer anemi saptanmaktadır. Serum IgA düzeyi olguların %50'sinde artmıştır. Dolaşımında IgA içeren immünkompleksler ve kriyoglobulin saptanabilmektedir.<sup>1</sup> Antistreptolizin-O titresi genellikle normal çocuklarda bulunan değerlere paralellik gösterir. Bazı HSV'li olgularda fas antijeni (CD95) ve anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) pozitif saptanmaktadır.<sup>44</sup>

### Tanı

**American Romatoloji Koleji (ACR) 1990 kriterleri;** Başlangıç yaşınının 20'nin altında olması, palpabl purpura, barsak anjinası (yaygın abdominal ağrı veya kanlı diyarenin eşlik ettiği barsak iskemisi), biyopside arteriol veya venüllerin duvarlarında granülositlerin görülmesini içerir. İki veya daha fazla kriter varlığında HSV tanısında duyarlılık %87.1 ve özgüllük %87.7 bildirilmektedir.<sup>45</sup>

Çocuklar sıklıkla hastalık öncesinde bir solunum yolu enfeksiyonu veya viral enfeksiyon bulguları gösterirler ve takip eden ve üst üste eklenen semptomlar ile eklem ağrısı, gastrointestinal kanama, hematüri, purpura ve nadiren pulmoner kanama bulguları ortaya çıkar. Tanı sıklıkla klinik ve deri biyopsisindeki lökositoklastik vaskülit ve immunofloresan bulgular yardımıyla konur. HSV'li hastalarda böbrek biyopsi yapılması için endikasyonlar i) başvuruda nefritik veya nefrotik bulgular, ii) sürekli ağır proteinüri, iii) anormal idrar bulguları eşliğinde hipertansiyon veya bozulmuş renal fonksiyonlar ve iv) böbrek dışı hastalık aktivitesi ile birlikte anormal idrar bulguları olarak verilebilir.<sup>43</sup>

Ayırıcı tanıda ailevi akdeniz ateşi (FMF), poliarteritis nodoza (PAN), esansiyel mikst kriyoglobulinemi, akut hemorajik ödem, sistemik lupus eritematozis (SLE) göz önünde tutulmalıdır.

### Tedavi

Hastaların çoğunda HSV'nin doğal seyri kendini sınırlar. Hastayı sıkı bir gözlem altında tutmak yeterlidir. Tedavi genellikle destekleyicidir. Hid-

rasyon, beslenme, elektrolit dengesini sağlama ve vital bulguların takibini içerir. Eğer hastalığa bir infeksiyon neden olmuş ise mevcut infeksiyon tedavi edilmelidir.<sup>46</sup>

Eklem yakınmaları ve ateş varlığında parasetamol ve salisilik asit gibi analjezikler ağrının tedavisine yardımcı olur.<sup>3</sup> Bu tedaviler purpurayı kötü etkilemez. Ancak renal fonksiyon bozukluğu olduğunda nonsteroid antienflamatuarlardan kaçınmak gereklidir.<sup>43</sup> Steroidler, persistan nefrotik sendrom, %50'den fazla glomerüler kresent varlığı, ciddi karın ağrısı, devam eden gastrointestinal hemoraji, ağır doku ve skrotal ödem varlığı, nörolojik sistem tutulumu, intrapulmoner hemoraji durumlarında kullanılmaktadır. Prednizolon 1-2 mg/kg/gün dozunda 7 gün gibi kısa sürelerde kullanılabilir. Daha sonra 2-3 hafta içerisinde azaltılarak kesilir.<sup>1</sup> Son yıllarda invaginasyon gelişen olguların hidrasyon, metil prednizolon ve baryumlu lavman ile cerrahiye gerek kalmaksızın tedavi edilebildikleri bildirilmektedir.<sup>47</sup>

### HSV Nefritinde Tedavi

Patogenezi henüz aydınlatılmamış olmakla birlikte birçok ilaç veya ilaç grubu tedavi için denenmiş ve çalışmalar yapılmıştır. HSV nefriti tedavisinde risk grupları da göz önüne alınarak steroidler, immunosupresifler ve antikoagülanlar en sık kullanılan ilaçlardır.

Hastaların önemli bir bölümünde renal tutulumuna ait klinik bulgu, hematüri veya ağır proteinüri

görülmür. Bu hastalar spesifik tedaviye ihtiyaç göstermezler ve semptomatik olarak tedavi edilebilirler. Ancak renal tutulum için risk altında bulunmaları nedeniyle izlemleri gereklidir.

Steroidler artmış kapiller permeability ve polimorfonükleer lokosit göçünü baskılayarak inflamasyonu azaltan ilaçlardır. HSV'de renal tutulumun önlenmesi amacıyla steroid kullanımının araştırıldığı başlıca çalışmalar Tablo 3'te gösterilmiştir. Kaku ve ark.<sup>14</sup> ve Buchanec ve ark.<sup>48</sup> nonrandomize kesitsel çalışmalarında 1.7-2.5 mg/kg/gün dozda oral prednizolonun, 2-3 hafta süreyle kullanımın renal tutulum riskini azalttığını bildirmektedir. Buna karşın Saulsbury ve ark.<sup>49</sup> retrospektif çalışmalarında hematüri hastalara steroid tedavisi başlamış, ancak bu grupta tedavi kullanmayanlara göre anlamlı düzelme saptamamıştır. Randomize kontrollü yapılan tek çalışma ise, Mollica ve ark.<sup>50</sup> başlangıçta renal tutulumu olmayan 84 hastalarına 1 mg/kg/gün dozda oral prednizolonu 2-6 hafta süreyle kullanmışlar ve tedavi grubunda nefropati sıklığının belirgin azaldığını bildirmektedir.

Ağır HSV nefritli hastalarda yapılan çalışmalarda ise genellikle çoklu kombinasyonları tercih edilmiştir. Niduet ve ark.<sup>51</sup> nefrotik sendromu olan veya böbrek biyopsilerinde %50'den fazla kresent bulunan, 38 hastalık hasta grubunda 3 gün süreyle intravenöz metilprednisolon ve ardından ortalama 3.5 ay süreyle, 2 mg/kg/gün dozda oral prednizolon kullandıkları çalışmalarında, tedaviyle son dönem böbrek yetmezliği riskini azalttıklarını bildirmektedir.

**Tablo 3.** HSV'de steroid kullanımı.

Yazar	Çalışma tipi (hasta sayısı)	Hasta Seçim Kriteri	Tedavi, süresi ve dozu	İzlem	Sonuç
Buchanec (1998) <sup>48</sup>	Nonrandomize (33)	Başlangıçta nefropatisi olmayan hastalar	Oral prednisolon 2,5 mg/kg/gün, 21 gün	Süre?	Tedavi ile 1/23, tedavisiz 5/10 böbrek tutulumu
Saulsbury (1993) <sup>49</sup>	Retrospektif (50)	Başlangıçta nefropatisi olmayan hastalar	Hematüri grubu oral prednisolon 1.7±0.4 mg/kg/gün, 8-20 gün	3-8 ay	İki grup arasında belirgin fark yok.
Kaku (1998) <sup>14</sup>	Nonrandomize (194)	Başlangıçta nefropatisi olmayan hastalar	Oral prednisolon 1mg/kg/gün, 1-2 hafta (174 hasta) veya hidrokortizon (IV) 5mg/kg/doz, 4-6 doz/gün, 3-5 gün	14.5 ay	Hematüri ve nefrit riskini azaltır.
Mollica (1992) <sup>50</sup>	Prospektif randomize kontrollü (84)	Başlangıçta nefropatisi olmayan hastalar	Oral prednisone 1 mg/kg /gün, 2-6 hafta ve tedavisiz grup	24-36 ay	Steroid tedavisi ile nefropati prevalansı azalıyor



Siklofosfamid genellikle çoklu tedaviler içerisinde kullanılmış bir sitostatiktir. HSV'nin böbrek tutulumunda siklofosfamid tedavisinin kullanıldığı çalışmalar Tablo 4'de gösterilmiştir. İjima ve ark.<sup>52</sup> klas 4-5 böbrek biyopsi bulgusu gösteren 14 hastalarında, 8 hafta süreyle 2 mg/kg/gün dozda oral prednizolon ve 2 mg/kg/gün dozda siklofosfamide ilave olarak başlangıçtaki 4 haftada heparin ve devamında warfarin ile antikoagulan tedavi kullanmışlar ve bu tedavinin proteinüriyi azaltmakta ve hastalık progresyonunun önlemede etkin olduğunu bildirmişlerdir. Faedda ve ark.<sup>53</sup> erişkin 8 hastada yaptıkları çalışmalarında yüksek doz prednizolon ve siklofosfamid tedavisinin yararlı olduğunu öne sürmektedir. Flynn ve ark.<sup>54</sup> klas 3-4 böbrek biyopsi bulgusu gösteren 12 çocukta 14 hafta süreyle, metilprednizolon ardından oral prednizolon ve siklofosfamidi kullanıkları çalışmalarında, tedavi ile proteinürinin azaldığını bildirmektedir. Ülkemizden Öner ve ark.<sup>55</sup> hızla ilerleyici glomerülonefrit ile seyreden 12 hastalarında, metilprednizolon ardından prednizolon ile birlikte siklofosfamid ve dipiridamol'den oluşan tedavi şemasını kullanmışlar ve 7 hastanın tam, 4 hastanın kısmi yanıt verdiğini ve sadece bir hastada böbrek fonksiyon bozukluğu geliştiğini bildirmişlerdir.

Azatioprin kullanılan diğer bir sitostatiktir. HSV renal tutulumunun tedavisinde azatiopürin kullanan çalışmalar Tablo 5'te gösterilmiştir. Bergstein ve ark.<sup>56</sup> ağır kresentrik glomerülonefritli 21 hastalarında ortalama 15 ay süreyle 2 mg/kg/gün dozda oral prednizolon ile birlikte 1-4 mg/kg/gün dozda azatioprin kullandıkları çalışmalarında 19 hastanın iyileştiğini ve 2 hastada böbrek yetmezliği geliştiğini bildirmiştir. Foster ve ark.<sup>57</sup> dış kontrollü 20 hastalık çalışmalarında, günde 1 gramın üstünde proteinürisi olan hastalara, ortalama 46.7 ay süreyle azatioprin ve prednizolonu birlikte kullandıkları çalışmalarında tedavi ile kronik glomerüler değişikliklerin azaldığını öne sürmüştür.

Hastalığın kesin etkili tedavisinin bulunmaması araştırmacıları alternatif tedavilere yönlendirmiştir (Tablo 6). Giantivi ve ark.<sup>58</sup> steroid ve sitostatik tedavilere dirençli 17 hastada immunosupresif tedaviye plazmaferezi eklemişler ve bu eklemeye serum kreatininde azalma bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada yer alan 17 hastanın 5'inde sondönem böbrek yetmezliği gelişimi engellenmemiştir. Scharer ve ark.<sup>59</sup> ise 8 hastaya plazmaferez tedavisi eklemişler ve düzelmenin sadece geçici olarak görüldüğünü bildirmişlerdir.

**Tablo 4.** HSV nefritinde siklofosfamid tedavisi.

Yazar	Çalışma tipi (hasta sayısı)	Hasta Seçim Kriteri	Tedavi, süresi ve dozu	İzlem	Sonuç
Oner (1995) <sup>55</sup>	Vaka grubu (12)	Hızla ilerleyici glomerülonefrit	Metilprednisolone (IV), 30 mg/kg/gün, 3 gün, oral siklofosfamid 2 ay, dipiridamol 3 ay, oral prednisolone 6 ay	9-39 ay	7 hasta tam remisyona, 4 hasta parsiyel remisyona, 1 hastada GFR'de azalma
Faedda (1996) <sup>53</sup>	Vaka grubu (8)	Nefritik sendrom ve biyopsi ile gösterilmiş tutulum	Metilprednisolon (IV), 250-750 mg/gün, 3-6 gün, oral prednisone 100-200 mg/gün, 3-7 gün, oral siklofosfamid 100-200mg/gün, 45-75 gün, idame oral prednisone 6 ay, siklofosfamid 25-50 mg/gün	58 ay (2-143 ay)	Serum kreatinin, IgA düzeyleri ve proteinüride azalma
Niaudet (1998) <sup>51</sup>	Vaka grubu (38)	Nefrotik sendrom ve/veya kresent >%50	Metilprednisolone (IV), 1 g/1,73m <sup>2</sup> /g, 3 gün, oral prednisone 2 mg/kg/g, 3,5 ay, oral siklofosfamid, 2 ay	5,6 yıl (1-16)	27 hastada iyileşme, 3 hastada minör bulgu, 4 hastada persistan böbrek yetersizliği, 4 hastada son dönem böbrek yetmezliği
Iijima (1998) <sup>52</sup>	Retrospektif kontrolsüz (14)	Klas 4-5 nefrit	Oral Prednisolone 2 mg/kg/gün, 4 hafta, devamında gün aşırı doz azaltarak toplam 8 hafta, siklofosfamid 2 mg/kg/gün, 8 hafta, intarvenöz heparin 4 hafta, devamında warfarin 1 mg/gün, 4 hafta, dipiridamol 6mg/kg/gün, 8 hafta	7,5 yıl	13 hastada tedaviye yanıt, kresent ve segmental lezyonlarda azalma
Flynn (2001) <sup>54</sup>	Vaka grubu (12)	Klas 3-4 nefrit	Oral prednisolon 2 mg/kg/gün, 14 hafta (4 hasta), metilprednisolon (IV) 10 mg/kg, 3 doz (max 1gr) 3 doz devamında oral prednizolon (8 hasta), oral siklofosfamid 2mg/kg/gün, 12 hafta	35 ay	Etkili?.

**Tablo 5.** HSV nefritinde azatiopürin tedavisi.

Yazar	Çalışma tipi (hasta sayısı)	Hasta Seçim Kriteri	Tedavi, süresi ve dozu	İzlem	Sonuç
Foster (2000) <sup>57</sup>	Nonrandomize retrospektif, dış kontrollü (20)	Proteinüri >1 g/gün	Oral prednisolon, 1-2mg/kg/gün veya güneşir, 4 hafta Azotiopürin 1-4 mg/kg/gün + güneşir prednizolon, ortalama 46.7 hafta	5,4 yıl (1.5-24 yıl)	Erken tedaviyle kronik histolojik glomerüler değişikliklerin progresyonu önlenmiş
Bergstein (1998) <sup>56</sup>	Retrospektif kontrolsüz (21)	Diffüz mezengial proliferasyonu ve ortalama %40 kresent	oral prednisone + azotiopürin, ortalama 15 ay	32 ay	19 hastada düzelme ve 2 hastada son dönem böbrek yetmezliği

**Tablo 6.** HSV nefritinde diğer tedaviler.

Yazar	Çalışma tipi (hasta sayısı)	Hasta Seçim Kriteri	Tedavi, süresi ve dozu	İzlem	Sonuç
Meulders (1994) <sup>63</sup>	Vaka grubu (10)	Son dönem böbrek yetmezliği	Transplantasyon	ortalama 97 ay, (22-295)	Histolojik rekürrens %50, klinik rekürrens %20, greft yetmezliği %12, greft kaybı %9
Giantivi (1996) <sup>58</sup>	Retrospektif (17)	Steroid ve sitotoksiklere yanıtız ağır böbrek tutulumu	Plazmaferez, 2 ay süresince, ortalama 8 (2-28) kez, 3 l (1-4 l) plazma değişimi	1-9 yıl	Plazmaferez ile serum kreatininde azalma, 5 hastada son dönem böbrek yetmezliği
Scharer (1999) <sup>59</sup>	Vaka grubu (8)	Proteinüri >1g/m <sup>2</sup> /gün, hızla ilerleyici glomerülonefrit, persistan nefrotik sendrom	Plazmaferez, başlangıçtan 1-8 hafta sonra, 7-11 kez plazma değişimi.	1.2 -13.5 yıl	Plazmaferez ile geçici yarar, sadece bir hastada düzelme

Intravenöz immunoglobulinin gastrointestinal tutulumuna destek tedavi olarak yarar sağladığı bildirilmektedir.<sup>60</sup> Parvovirüs B-19 ilişkili HSV olgularında ise intravenöz immunoglobulin ile birlikte tümör nekrotizan faktör- $\alpha$  blokörü kullanımı immunosupresif tedaviye bir seçenek olabilir.<sup>61</sup> Kawasaki ve ark.<sup>62</sup> böbrek biyopsi bulguları klas 3b ve daha ileri olan 56 hastalık geniş serilerinde 3 gün süreyle intravenöz metilprednizolon ile birlikte 7 gün süreyle 5000 U/kg/gün dozda ürokinaz kullanmışlar ve nefropati gelişiminin tedaviyle azaldığını bildirmişleridir. Meulders ve ark.<sup>63</sup> böbrek transplantasyonu yapılan 10 hastanın 5'inde histopatolojik, 2'sinde klinik rekürrens görüldüğünü ve bir hastada bu nedenle greft kaybı geliştiğini bildirmektedir.

Dixit ve ark.<sup>64</sup> omega-3 yağ asidini, ortalama 49.2 hafta süresince 1 g/gün dozda 5 hastalarında kullanmış ancak sadece 3 hastada tedaviye anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavi eklenmesiyle proteinüride azalma sağlayabilmislerdir.

İmmunosupresif tedavilerin belirgin ve önemli yan etkileri bulunmaktadır. Uzun süreli steroid kullanımının hipertansiyon, obesite, kemik mineral içeriğinde azalma, enfeksiyonlara eğilim, büyümenin baskılanması gibi önemli yan etkileri bulunmaktadır. Sitotoksikler ise öncelikle kemik iliği baskılanması ve geç dönemde üreme fonksiyonlarında bozulma ve sekonder malignite gelişimine yol açabilmektedir.

HSV'de renal tutulumun bilinen etkin bir kanıtlanmış tedavisi yoktur. Renal tutulumun önlenmesi için uygulanacak tedaviler ve ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalar ile renal tutulumun düzeylerine göre gerekli tedavilerin belirlenmelidir.

### Prognoz

HSV'li çocukların 1/3'ünde, özellikle ilk 3 ay içerisinde hastalık tekrarlamalar göstermektedir. Bununla birlikte çoğunlukla 10 gün içerisinde hastalık bulguları geriler, ancak 4-6 haftaya kadar uzamalar da görülebilir.<sup>1</sup> Nadiren rekürrens veya

diğer sistem tutulumunun görülmesi 3-7 yıla kadar uzayabilmektedir.<sup>65</sup> Yalnızca cilt ve eklem tutulumu olan hastaların prognozu mükemmeldir ve eklem bulguları sekelsiz iyileşir.<sup>3</sup> Gastrointestinal tutulum sırasında intusepsiyon ve barsak perforasyonu görülebilmekte ve prognozu etkileyebilmektedir. İntusepsiyon gelişen olgularda postoperatif mortalite %20 civarındadır.

Renal tutulum çoğunlukla geçicidir. Buna karşın hastalığın uzun dönem prognozu böbrek tutulumu ile direkt ilişkilidir. Progresif renal hasar gelişebilecek hastaların önceden kestirilebilmesi tedavi başlanması ve izlem açısından oldukça önemlidir. Tablo 7'de klinikopatolojik bulgular ile hastalık prognozu arasındaki olası ilişkiler görülmektedir.<sup>47</sup> HSV'de renal tutulumun uzun dönemde değerlendiren çalışmalarda böbrek hasarının başlangıçta saptanan böbrek tutulumu bulguları ile ilişkisi ortaya konmuştur. Goldstein ve ark.<sup>66</sup> HSV nefriti tanısı almış 78 çocuk hastanın ortalama 23.4 yıllık izlemleri sonunda, nefritik sendrom, nefrotik sendrom veya her ikisinin birlikte gelişmiş olduğu hastaların %44'ünde hipertansiyon ve kalıcı böbrek hasarı bildirmektedir. Bu çalışmada proteinüri ile birlikte olsun veya olmasın sadece hematüri gösteren hastaların %82'si ise tamamen iyileşmiştir. Ronkainen ve ark.<sup>67</sup> uzun dönemde izledikleri 47 hastaları ile glomerülonefrit bulguları gösteren hastalarda ileri dönemde %35 oranında kalıcı böbrek hasarı, hafif idrar bulguları gösteren veya hiç idrar bulgusu olmayan hastalarda ise sadece %7 oranında kalıcı böbrek hasarı bildirmektedir. Bu çalışmada hastalığın kızlarda daha yüksek sıklıkla olumsuz prognozla seyrettiği belirtilmektedir. Çocukluk döneminde HSV nefriti tanısı alan kızların uzun

sürelili izleminde, aktif böbrek hasarı olmasa bile gebelikte komplikasyonlar görülebilmektedir. Golstein<sup>66</sup> ve ark. HSV öyküsü bulunan kadınlarda 44 gebeliğin 16'sında hipertansiyon ve/veya proteinüri geliştiğini bildirmektedir. Ronkainen<sup>67</sup> ve ark. ise gebelikte komplikasyon oranının %70 olarak bulmuştur.

Genel olarak değerlendirildiğinde renal tutulumu olan HSV'li çocukların %2-5'inde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir.<sup>46</sup>

Sonuç olarak multisistemik bir hastalık olan HSV'de prognozu böbrek tutulumu belirler. HSV'de böbrek tutulumunun etyopatogenezi yoğun olarak araştırılmış olmasına karşın açıklanamamıştır. Böbrek tutulumu olanların kanıtlanmış bir tedavisi bulunmamaktadır. Renal tutulumu önlemede steroidlerin yeri tartışmalıdır. Renal tutulumu hafif düzeyde olan ve nefritik sendrom, nefrotik sendrom gözlenmeyen hastalar için kuvvetli bir tedavi önerisi yoktur ve semptomatik tedaviye yönelilmelidir. Belirgin renal tutulumda intravenöz metilprednisolon ve ardından oral prednizolon tedavisi kullanılabilir. Bu tedaviye yeterli yanıt sağlanamayan hastalarda azatioprin veya siklofosfamid gibi sitostatikler tedaviye eklenebilir. Hızla ilerleyici glomerülonefrit kliniğinde intravenöz metilprednizolon ile birlikte siklofosfamid tedavisi ve bu tedaviye dipiridamol gibi bir antikoagülanın eklenmesi yararlı görünmektedir. Tüm tedavilere yanıtız ağır renal tutulumlarda plazmaferez yararı kanıtlanmamış olsa da denenebilir. Hastalığın prognozu yönünden kalıcı renal hasar geliştirebilecek olguların önceden kestirilmesi ve erken tedavi başlanması önemlidir.

**Tablo 6.** HSV nefritinde klinikopatolojik korelasyonlar.

Klinik Bulgu	Biyopsi evresi	Renal yetmezlik riski
Makroskobik/mikroskobik hematüri ± minimal proteinüri	1-2, nadiren 3	<%5
Hematüri + persistan ağır proteinüri	1-4	%15
Akut nefritik sendrom	2-4	%15
Nefrotik sendrom	2-4, nadiren 1 veya 5	%40
Nefritik/nefrotik sendrom	2-5, çoğunlukla 5	>%50

**KAYNAKLAR**

1. Cassidy JT, Petty RE. Textbook of pediatric Rheumatology. Leukocytoclastic vasculitis: Henoch Schönlein Purpura. Third Edition. WB. saunder Company 1995;194-398.
2. Robson WLM, Leung AKC. Henoch Schönlein Purpura. *Advances in Pediatrics* 1994;41:163-94.
3. Besbas N, Ozaltın F. Sistemik Vaskülit Katkı Pediatri Dergisi. Ankara: HÜTF Çocuk Sağl ve Hast Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını 1999;20:703-25.
4. B.E. Al-Hermi and A. A'Aal A retrospective study of Henoch-Schönlein purpura in Bahrain *Adv Nephrol* 1976;6:183-224.
5. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. Spectrum of vaskülitis *Ann Intern. Med.* 1978;89:660-76.
6. Lipsett J, Byard RW. Small Bowel Structure due to Vasküler Comprimize: A Late Complication of Henoch Schönlein Purpura. *Pediatr Pathol Lab Med.* 1995;15:333-40.
7. Ng CC, Huang SC, Huang LT. Henoch Schönlein Purpura with intraserebral hemorrhage case report. *Pediatr Radiol* 1996;26:276-7.
8. Woolfenden AR, Hukin J, Poskitt KJ, Connolly MB. Encephalopathy complicating Henoch-Schonlein purpura: Reversible MRI changes. *Pediatr Neurol* 1998;19:74-7.
9. Whyte DA, Van Why SK, Siegel NJ. Severe Hypertension without urinary abnormalities in patient with Henoch Schönlein Purpura. *Pediatr Nephrol* 1997;11:750-1.
10. Olson JC, Kelly KG, Pan CG, et al. Pulmonary disease with hemorrhage in Henoch Schönlein Purpura. *Pediatrics* 1992;89:1177-81.
11. Nielsen HE. Epidemiology of Schonlein-Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:125-31.
12. Romero PP, Amat CM, Raife MW, Merenciano FJ. Acute scrotal hematoma in Henoch-Schönlein Purpura. İnfrequent ürologic manifestation. *Actas Urol Esp* 1997;21:489-93.
13. Schrier RW, Cottsckalk CW, Disease of the Kidney 5<sup>th</sup> ed. Volume II. Chapter X-67. IgA nephropaty and Henoch-Schönlein purpura 2000. p.1839-64.
14. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: A multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998;53:1755-9.
15. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valerde V, Garcia Fuentes M, Gonzales Gay MA. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood. *Arthritis Rheumatology* 1997; Vol.40 No.5;pp.859-64.
16. Garcia-Porrua C, Calvino MC, Llorca J, Cousela CM, Gonzales Gay MA. Henoch Schönlein purpura in children and adults. *Semin. Arth. Rheumatol* 2002;32:149-56.
17. Pabunruang W, Treepongkaruna S, Tangnaratchakit K, Chunharas A, Phuapradit P. Henoch Schönlein Purpura: Clinical manifestations and long-term outcomes in Thai children. *J Med Assoc. Thai* 2002;85:1213-8.
18. Rigante D, Candelli M, Federico G, Bartolozzi F, Porri MG, Stabile A. Predictive factor of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch Schönlein Purpura. *J Rheumatol* 2004;31:299-301.
19. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, et al. Clinical and pathological features of children with Henoch Schönlein Purpura nephritis: Risk factors associated with poor prognosis. *Clin Nephrol* 2003;60:153-60.
20. Meadow SR, Glasgow EF, White RHR, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schönlein-Henoch nephritis. *Q J Med* 1972; 41: 241-58.
21. Yoshikawa N, White RHR, Cameron AH. Prognostic significance of the glomerular changes in Henoch Schönlein Nephritis. *Clin. Nephrol* 1981;16:223-9.
22. Rai A, Nast S, Adler S. Henoch Schönlein Purpura Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2637-264.
23. Boges WH. Anaphylactoid Purpura. *Med Clin North Am* 1972;56:201-6.
24. Trebble TM, Wootton SA, Miles EA, et al. Prostaglandin E2 production and T cell function after fish-oil supplementation: Response to antioxidant cosupplementation. *Am J Clin Nutr* 2003;78:376-82.
25. Sonmez F, Mir S, Cura A, Clinicopathologic correlations of Henoch-Schonlein nephritis in Turkish children. *Pediatr Int* 1999;41:353-6.
26. Zhou JH, Huang AX, Liu TL. A clinico-pathological study comparing Henoch-Schonlein purpura nephritis with IgA nephropathy in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003; 41:808-12.
27. Blanco Quiros A, Blanco C, Alvarez J, Solis P, Conde F, Gomez S. Anti-immunoglobulin antibodies in children with Schonlein-Henoch syndrome. Absence of serum anti-IgA antibodies. *Eur J Pediatr* 1994;153:103-6.
28. Davin JC, Malaise M, Foidart J. Anti-alpha-galactosyl antibodies and immune complexes in children with Henoch-Schönlein purpura or IgA nephropathy. *Kidney Int* 1987;31:1132-9.
29. Levinsky RS, Barratt TM. IgA immune complexes in Henoch Schönlein Purpura *Lancet* 1979;11:1100.
30. Mahsa M. Amoli, Wendy Thomson, Alı H. Hajeer, et al. Interleukin 1 Receptor Antagonist Gene Polymorphism Is Associated with Severe Renal Involvement and Renal Sequelae in Henoch-Schönlein Purpura. *J Rheumatol* 2002;29:1404-7.
31. Mahsa MA, Derek LM, Maria C, et al. Polymorphism At Codon 469 of the Intercellular Adhesion Molecule-1 Locus Is Associated With Protection Against Severe Gastrointestinal Complications in Henoch-Schönlein Purpura. *J Rheumatol* 2001;28:1014-8.
32. Amoli MM, Calvino MC, Garcia-Porrua C, Llorca J, Ollier WE, Gonzales MA. Interleukin 1beta gene polymorphism association with severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schonlein purpura. *Clin Exp Immunol* 2002;130:352-7.

33. Yang YH, Huang MT, Lin SC, Lin YT, Tsai MT. Increased transforming growth factor-beta (TGF-beta)-secreting T cells and IgA anti-cardiolipin antibody levels during acute stage of childhood Henoch-Schonlein purpura. *Clin Exp Immunol* 2000;122:285-90.
34. Lai KN, Ho RT, Lai CK, Chan CH, Li PK. Increase of both circulating Th1 and Th2 T lymphocyte subsets in IgA nephropathy. *Clin Ex Immunol* 1994;96:116-21.
35. Topaloglu R, Sungur A, Baskın E, Beşbaş N, Saatci U, Bakkaloglu A. Vascular endothelial growth factor in Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol* 2001;28:2269-73.
36. Amoli MM, Thomson V, Hajeer A, et al. Interleukin 8 gene polymorphism is associated with increased risk of nephritis in cutaneous vasculitis. *J Rheumatol* 2002;29:2367-70.
37. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Erbas D, Akkok N, Buyan N, Hasanoglu N. Nitric oxide in Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2002;31:271-4.
38. Muslu, A., İşlek I, Gok F, et al. Endothelin levels in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2002;17:920-5.
39. Jin S, Ootaka T. Role of B<sub>2</sub> integrins in glomerular leucocytes in Henoch-Schoenlein purpura nephritis: An age-matched comparative study with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology* 2002;7:189.
40. Topaloglu, R., Baskin E, Sungur A, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A. Vascular endothelial growth factor in Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol* 2001;28:2269-73.
41. Amoroso A, Danek G, Vatta S, et al. Polymorphisms in angiotensin-converting enzyme gene and severity of renal disease in Henoch-Schoenlein patients. *Italian Group of Renal Immunopathology. Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3184-8.
42. Demircin G, Oner A, Unver Y, Bulbul M, Erdogan O. Erythrocyte superoxide dismutase activity and plasma malondialdehyde levels in children with Henoch Schonlein purpura. *Acta Paediatr* 1998;87:848-52.
43. Haycock GB. The nephritis of Henoch Schönlein Purpura. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld J-P, eds. *Oxford Textbook of nephrology*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford, Oxford university pres, 1998:858-77.
44. Ramirez SB, Rosen S, Niles J, Somers MJ. IgG antineutrophil cytoplasmic antibodies in IgA nephropathy: A clinical variant. *Am J Kidney Dis* 1998;31:341-4.
45. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-112.
46. Nelson Textbook of Pediatrics, Henoch Schönlein Purpura. Editor: Behrman RE. 6<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders Company Philadelphia 2000;728.
47. White RHR, Yoshikawa N, et al. IgA nephropaty and henoch schönlein nephritis. In: Holliday MA, Barrat TM, eds. *Pediatric nephrology*. 4<sup>th</sup> ed. Baltimore. Lippincott williams and wilkins, 1999:691-706.
48. Buchanec J Galanda V, Belacova S, Minarik M, Zibolen M. Incidence of renal complications in Schonlein-Henoch purpura syndrome in dependence of an early administration of steroids. *Int Urol Nephrol* 1988;20:409-12.
49. Saulsbury FT. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schonlein purpura. *Clin Nephrol* 1998;49:9-14.
50. Mollica F, Li VS, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr* 1992;151:140-4.
51. Niaduet P, Habib R. Metylprenisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein –henoch purpura nephritis. *Ped Nephrol* 1998;12:238-43.
52. Iijima K, Ito-Kariya S, Nakamura H, Yoshikawa N. Multiple combined therapy for severe Henoch-Schonlein nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:244-8.
53. Faedda R, Pirisi M, Satta A, Bosincu L, Bartoli E. Regression of Henoch-Schonlein disease with intensive immunosuppressive treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:576-81.
54. Flynn JT, Smoyer WE, Bunchman TE, Kershaw DB, Sedman AB. Treatment of Henoch-Schonlein Purpura Glomerulonephritis in Children with High-D Corticosteroids plus Oral cyclophosphamide. *Am. J Nephrol* 2001;21:128-33.
55. Oner A, Tinaztepe K, Erdogan O. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schonlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 1995;9:6-10.
56. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. Response of crescentic Henoch-Schoenlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Clin Nephrol* 1998;49:9-14.
57. Foster BJ, Bernard C, Drummond KN, Sharma AK. Effective therapy for Henoch-Schonlein nephritis with prednisone and azathioprine: A clinical and histopathologic study. *J Pediatr* 2000;136:370-5.
58. Giantivi A, Trompeter RS, Barrat TM, Lythgoe MF, Dillon MJ. Retrospective study of plazma Exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis. *Arc. of Dis Child* 1996;75:186-90.
59. Schärer K, Kırmaz R, Querefeld U, Ruder H, Waldherr R, Schaefer F. Clinical outcome of Schönlein- Henoch Purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1999;13:816-23.
60. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, et al. Immunomodulation with low-dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura: Preliminary results of a prospective uncontrolled trial [see Comments]. *Nephron* 69:1995;327-34.

61. Szer IS. Henoch-Schonlein purpura: When and how to treat J Rheumatol 1996;23:1661-5.
62. Kawasaki Y, Suzuki J, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy for severe Henoch-Schonlein nephritis. Pediatrics 2003;111:785-9.
63. Meulders Q, Pirson Y, Cosyns JP, Squifflet JP, van Ypersele de Strihou C. Course of Henoch-Schonlein nephritis after renal transplantation. Report on ten patients and review of the literature. Transpl 1994;58:1179-86.
64. Dixit MP, Dixit NM, Scott K. Managing Henoch-Schonlein purpura in children with fish oil and ACE inhibitor therapy. Nephrology (Carlton) 2004;9:381-6.
65. Gerdalia A. Henoch Schönlein Purpura. Curr Rheumatol Rep 2004;6:195-202.
66. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schonlein nephritis. Lancet. 1992;1;339:280-2.
67. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schonlein purpura: A retrospective cohort study. Lancet. 2002;31;360:666-70.