

Henoch-Schönlein Purpurasında İdrar ve Serum Beta 2 Mikroglobulin Seviyeleri

SERUM AND URINARY BETA 2 MICROGLOBULIN LEVELS IN HENOCH SCHONLEIN PURPURA

Mukadder Ayşe SELİMOĞLU*, Meltem ENERĞİN*, Handan ALP**, Leyla YILDIZ***, Zerrin ORBAK*, Cahit KARAKELLEOĞLU**

* Yrd.Doç.Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

** Doç.Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

*** Yrd.Doç.Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, ERZURUM

ÖZET

Çalışma kapsamına yaşları 4 ile 13 arasında değişen Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) tanısı konan 20 çocuk ve aynı yaş grubundan sağlıklı 10 çocuk alındı. Olguların dokuz (%45)'unda renal tutulum tespit edildi. İdrar Beta 2 mikroglobulin (B2M) değeri renal tutulum belirtisi veren hastaların beş (%55.5)'inde normal değerden yüksek idi. Bu olgulardan yalnızca birisinde bir ay sonra yapılan ikinci tetkikte de yüksek B2M değeri saptandı. Kontrol grubunun ortalama serum ve idrar B2M değerleri ile HSP'li tüm olgulara ait ortalama değerler ve kontrol grubu ile renal tutulumu olmayan 11 olguya ait değerler arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Ancak, renal tutulumlu olan dokuz olguya ait idrar B2M ortalama değeri ile kontrol grubu arasında ve bu dokuz olgu ile renal tutulumu olmayan HSP'li hastalara ait değerler arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Renal tutulumu olan hastaların ortalama serum B2M değeri ile kontrol grubuna ait değer arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Anahtar Kelimeler: Henoch-schönlein purpurası, beta 2 mikroglobulin, böbrek tutulumu

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16:68-71

SUMMARY

Twenty children, aged 4-13 years, with Henoch-Schönlein Purpura and ten healthy children were included in this study. Nine (45%) patients had renal involvement. In five (55.5%) of them, urinary Beta 2 Microglobulin (B2M) values were higher than normal. No statistical difference in serum and urinary levels between control group and patients with Henoch-Schönlein Purpura and between control and patients without renal involvement were detected ($p>0.05$). There were important differences between control group and patients with renal involvement and between patients with and without renal involvement ($p<0.05$). No statistical difference was detected in mean serum Beta 2 Microglobulin value of patients with renal involvement and control group ($p>0.05$).

Key Words: Henoch-schönlein purpura, beta 2 microglobulin, renal involvement

Henoch-Schönlein Purpurası (HSP)'na eşlik eden nefrit insidansı çeşitli çalışmalarda değişik sonuçlar ortaya koymuştur. Oranın %20-90 olduğu, böbrek tutulum belirtisi vermeyen olgularda renal biopsi yapıldığı takdirde oranın oldukça yüksek olacağı da ileri sürülmektedir (1). Farklı derecelerde hematüri ve proteinüri olguların yaklaşık %40'ında görülür. Bu olgulardaki renal

patolojik bulgular genellikle segmental ve fokal olmasına rağmen, zaman zaman nekrotizan veya proliferatif şekillerde olabilirler (2).

HSP'daki renal hastalık çocukluk yaş grubunda daha hafiftir ve hemen hepsi iyileşir. Büyük çocuklar ve erişkinlerin %10-20'sinde diğer bulgular iyileşmesine rağmen nefrit ilerleyebilir (2). Ancak uzun süreli izlem yapılan hastalarda, HSP nefritinin başlangıç bulgularının ciddiyeti ile hastalığın ilerlemesi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Tamamen iyileşen bazı olguların da yıllar sonra renal yetmezliğe ve renal biopsilerdeki erken morfolojik değişikliklerin hastalığın sonucu ile ilgili olduğu belirtilmiştir (3).

Geliş Tarihi: 20.01.1995

Yazışma Adresi: Dr. Mukadder Ayşe SELİMOĞLU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
25240, ERZURUM

Tablo 1. Tüm olgularda akut hastalık anında ve bundan bir ay sonra alınan örneklerde B2M ortalama değerleri ve istatistiksel farkları.

Ölçüm	n	Hastalık anında x±SD	1 ay sonra x±SD	p değeri
Serum B2M (ng/ml)	20	1186.46±106.3	1202.18±140.6	>0.05
İdrar B2M (ng/ml)	20	176.735±228.033	153.531±217.298	>0.05

Tablo 2. Renal tutulumlu ve renal tutulumu olmayan HSP'lı hastalardaki serum ve idrar B2M ortalama değerleri ve istatistiksel farkları.

Ölçüm	Renal tutulumlu hastalar x±SD n=9	Renal tutulumu olmayan hastalar x±SD n=11	p değeri
Serum B2M (ng/ml)	1171.33±132.872	1198.85±83.490	>0.05
İdrar B2M (ng/ml)	416.472±416.851	71.5864±47.633	<0.01

Tablo 3. Renal tutulumlu hastalarda akut hastalık esnasında ve bir ay sonra saptanan serum ve idrar B2M değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.

Ölçüm	n	Hastalık anında x±SD	1 ay sonra x±SD	p değeri
Serum B2M (ng/ml)	9	1171.33±132.872	1209.39±149.222	>0.05
İdrar B2M (ng/ml)	9	416.472±416.851	230.91±305.279	>0.05

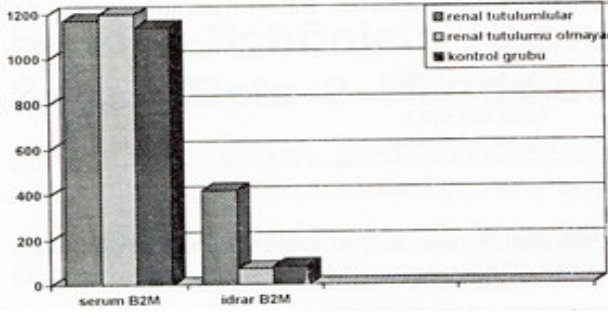
Düşük moleküler ağırlıklı bir protein olan Beta 2 mikroglobulin (B2M)'in üriner ekskresyonunun renal tübül hasarın bir göstergesi olduğu hayvan deneyleri ve insanlar üzerinde gösterilmiştir (4). Halen B2M tübül hasarı tespit etmek için sıkça kullanılmasına rağmen değişik böbrek hastalıklarında kullanımı o kadar da yaygın değildir. Biz de tübül fonksiyon göstergesini kliniğimizde takip edilen HSP tanısı alan hastalarda gözlemlemek ve bu olgularda tübül hasar oranını ortaya koymak amacıyla bu çalışmayı planladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma kapsamına Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen, HSP tanısı almış 20 çocuk ve fizik muayene ile sağlıklı olduğu tespit edilen aynı yaş grubundan 10 çocuk alındı. Olguların hiçbirisi aminoglikozid kullanmamış idi. Proteinüri, makroskopik veya mikroskopik hematürisi olan hastalar renal tutulumlu olarak kabul edildiler. Renal biopsi imkanı olmadığı için tanıları patolojik olarak desteklenemedi. Olguların 24 saatlik idrarda protein miktarları ölçüldü. Ayrıca serumda ve rastgele anlık idrarda immünoradiometrik metadla B2M ölçüldü. Tüm hastalarda bir ay sonra tekrar B2M ölçümleri yapıldı. İdrarda B2M tespiti için idrar pH'sına yediden düşük olan idrarlar 0.1 N NaOH kullanılarak pH yediye kadar yükseltildi. Tamamen sağlıklı aynı yaş grubundan 10 çocuğa ait idrar ve serum B2M değerleri kontrol olarak kullanıldı. Sonuçlar Mann-Whitney-U testi ile yorumlandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 11 (%55)'i kız, 9 (%45)'u erkek idi. Yaşları dört ile 13 arasında değişiyordu ve ortalama yaş 9.95 + 2.23 olarak bulundu. Hastaların biri hariç diğerlerinin kan üre azotu ve kreatinin değerleri normal idi. Bu hastanın BUN değeri 36 mg/dl ve kreatinin değeri 1.8 mg/dl olarak saptandı. Olguların dokuz (%45)'ünde renal tutulum tespit edildi. Bu olguların üç (%33.3)'ünde proteinüri ile birlikte mikroskopik hematüri, bir (%11.1)'inde proteinüri ile birlikte makroskopik hematüri, bir (%11.1)'inde yalnızca mikroskopik hematüri ve dört (%44.4)'ünde yalnızca proteinüri saptandı. Yalnızca proteinürisi olan dört hastanın ikisinde 24 saatlik idrarda proteinüri 2 gr/24 saatten fazla idi. Bu iki olguda ödem ve hipoalbuminemi mevcuttu. Bunlardan birinde BUN ve kreatinin değeri yüksek idi. Diğer iki olguda proteinüri dışında patoloji izlenmedi. İdrar B2M değeri renal tutulum belirtisi veren hastaların beş (%55.5)'inde normal değerden yüksek idi. Bu olgulardan yalnızca birisinde bir ay sonra yapılan ikinci tetkikte de yüksek B2M değeri saptandı. Kontrol grubunda serum B2M ortalama değeri 1138.9 + 223.852 mg/dl idrar B2M ortalama değeri 83.486 + 33.4473 mg/dl bulundu. Henoch-Schönlein tanısı alan tüm olgularda hastalık anında ve bir ay sonra tespit edilen ortalama serum ve idrar B2M değerleri Tablo 1'de gösterildi. Renal tutulum kliniği gösteren hastalar ile idrar bulgusu vermeyen hastalara ait ortalama B2M değerleri ve istatistiksel farkları Tablo 2'de gösterildi. Şekil 1 kontrol grubu, renal



Şekil 1. Renal tutulumlu ve renal tutulumu olmayan Henoch Schönlein Purpuralı hastalar ile kontrol grubunda B2M değerlerinin dağılımı.

tutulumlu ve renal tutulumu olmayan hastalara ait B2M dağılımını göstermektedir. Kontrol grubunun ortalama serum ve idrar B2M değerleri ile tüm hasta olgulara ait ortalama değerler ve ayrıca renal tutulumu olmayan 11 olguya ait değerler arasında istatistiksel fark yokken ($p>0.05$), renal tutulumlu olan dokuz olguya ait idrar B2M ortalama değeri ile kontrol grubununki arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Renal tutulumu olan hastaların ortalama serum B2M değeri ile kontrol grubuna ait değer arasında da anlamlı fark bulunmadı ($p<0.05$). Ayrıca, renal tutulumu olan hastalarda akut hastalık esnasında ve bir ay sonra alınan serum ve idrar B2M değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

B2M, düşük moleküler ağırlığı nedeniyle glomerullardan tamamı filtre olan ve yaklaşık %99.9'u proksimal tübüllerden geri emilen bir proteindir; bu sebeple tubuler bozukluklarda bu mekanizma bozularak B2M'nin üriner ekskresyonu artar (4-6). Johansson (7)'un yaptığı çalışmada üriner ekskresyonun yüksek olduğu renal hastalıklı kişilerde serum seviyeleri buna paralel olarak yüksek bulunmamıştır. Bizim olgularımızda da B2M serum değerleri normal sınırlar içindeydi, kontrol grubu ile aralarında farklılık yoktu ve yine akut hastalık esnasında tespit edilen değer ile bir ay sonra bakılan değer arasında da anlamlı fark yoktu ($p<0.05$).

Çalışmamızda HSP'lı hastalarımızın %45'inde böbrek tutulumu saptadık. Literatürde bu değer %20-90'dır (1). Birçok yazar proteinürinin ve idrar sedimentinde eritrosit mevcudiyetinin böbreğin hastalığına işaret ettiğinin bir delili olduğunu kabul ederler (8). Proteinüriden başka böbrek tutulumuna ait klinik veya laboratuvar bulgusu olmayan iki olgu da HSP klinik bulgularının eşlik etmesi sebebi ile böbrek tutulumlu olarak kabul edildiler, biopsi ile desteklenmemiş olmaları çalışmamıza ait bir eksikliktir. Diğer olgularımızda proteinürlü veya proteinürisiz eritrositüri saptadık.

Olgularımıza biopsi yapma imkanı sağlayamadığımız için renal patolojik bulgularını saptayamadık. Ancak bir olgumuz renal yetmezlik tablosu içindeydi ve bir ay sonraki takipte de olayın devam ettiği gözlemlendi. Ağır proteinüri (2 gr/24 saatten fazla), nefritik ve nefrotik sendrom ayrı ayrı veya kombine olarak kötü prognoz işaretidir (1). Olgularımızdan ikisinde ağır proteinüri mevcuttu, bunlardan birinde renal yetmezlik de olaya iştirakli idi. Bu olguda birinci ayda yapılan kontrolde olayın devam ettiği klinik ve laboratuvar olarak gözlemlendi, ancak biopsi imkanı bulunamadı. Diğer olguda ise birinci ayda yapılan takipte idrar bulgusu olmadığı saptandı. Ancak bu olguda ileride bir renal problem oluşabileceği de düşünüldü. Çocukluk yaş grubunda HSP nefriti geçiren hastaların erişkin yaşta özellikle hamilelikte renal problem oluşturabildikleri bilinmektedir (3).

Tüm olgularımızda tübüler disfonksiyonun göstergesi olarak araştırdığımız B2M'nin özellikle renal tutulumu olan olgularda renal belirti vermeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiş olması dikkate değerdir. Renal yetmezliği olan bir hasta da bu yüksek değerlerin bir ay sonra da böbrek fonksiyonlarına eşlik edecek şekilde hala yüksek devam ettiği de gözlenmiştir. Sherman ve ark.nın (4)'nün yaptıkları çeşitli renal parankim hastalıklarında N-acetyl- β -glukosaminidase (NAG) ve B2M'nin araştırıldığı çalışmada aktif veya progresif hastalık esnasında değerler hastalık stabil durumdayken bulunan değerlerden daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da renal tutulumu olan hastalarda akut hastalık esnasında bulunan ortamala B2M değeri bir ay sonra saptanan değerden daha yüksek tespit edilmiştir.

Sherman ve ark.(4)'nün yaptıkları çalışmada böbrek hastalıklarında hem NAG'nin hem de B2M'nin korele olarak yüksek bulunması bu hastalıklardaki tubulointerstisyel komponenti göstermektedir. Bu durum primer olarak glomerülleri tuttuğu düşünülmesine rağmen HSP nefritinde de tubulointerstisyel komponentin varlığına işaret etmektedir.

B2M'nin yıkımı çok hızlı olduğundan ve pH'nın altıdan düşük olduğu mesanede bu yıkım başlayabildiğinden idrar toplandıktan sonra nötralizasyon yapılması bile yanlış düşük değerleri önleyemeyebilir (9). Ayrıca hasar görmüş tübüler hücrelerden açığa çıkan proteolitik enzimlerin de bu yıkımda rol aldığı da ileri sürülmektedir (10). Biz de HSP nefriti olarak değerlendirdiğimiz hastaların %55'inde B2M'nin yüksek oluşu nedeniyle nefritli olguların bir kısmında tübüler disfonksiyonun olaya iştirakli olduğu, yukarıda bahsedilen nedenle de %55 olarak bulduğumuz yüksek B2M değerinin gerçekte çok daha yüksek olabileceği sonucuna vardık.

Hordon ve ark. (11)'nün yaptıkları bir çalışmada, çeşitli romatizmal hastalıkları olan bir seride idrarda %16.5 oranında alfa 1 ve B2M saptanmıştır. Literatürde

taradığımız kadarıyla bu çalışma HSP'li hastalarda B2M'nin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda %55 gibi oldukça yüksek bir oranın saptanmış olması bu konuda böbrek biopsileri eşliğinde daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinimin olduğunu ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Koskimies O, Rapola J, Salviolahti E, Vilska J. Renal involvement in Schönlein-Henoch Purpura. Acta Paediatr Scand 1974;63:357-63.
2. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein Purpura. Arthritis Rheum 1990;33(8):1114-21.
3. Goldstein AR, White RHR, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein, Lancet 1992;339:280-2.
4. Sherman RL, Drayer DE, Leyland-Jones BR, Reidenberg MM. N-acetyl- β -glucosaminidase and β -2-microglobulin. Arch Intern Med 1983;143:1183-5.
5. Tack ED, Perlman JM, Robson AM. Renal injury in sick newborn infants: a prospective evaluation using urinary β -2-microglobulin concentrations. Pediatrics 1988;81(3):432-40.
6. Fredriksson A. Renal handling of β -2-microglobulin in experimental renal disease. Scand J Clin Lab Invest 1975;35:591-600.
7. Johansson DG, Raunskov U. The serum level and urinary excretion of α -microglobulin, β -2-microglobulin and lysozyme in renal disease. Scand Urol Nephrol 1972;6:249-56.
8. Göğüş S, Tınaztepe B, Tınaztepe K. Çocuklarda anafloktoid purpura nefriti. Çocuk Sağ Hast Derg 1974;17(1):63-76.
9. Mutti A, Alinovi R, Ghiggeri GM, et al. Urinary excretion of brush-border antigen and plasma proteins in early stages of diabetic nephropathy. Clin Chim Acta 1990;188:93-100.
10. Bernard AM, Moreau B, Lauwery S. Comparison of retinol binding protein and β -2-microglobulin determination in urine for the early detection of tubular proteinuria. Clin Chim Acta 1982;126:1-7.
11. Hordon LD, Bird HA, Cooper EH. Renal tubular dysfunction in rheumatic diseases. Comput Chem 1991;30(2):115-8.