

# Nefrotik Düzeyde Proteinüri ile Prezente olan Henoch-Schönlein Purpurası (IgA vaskülit)

## Henoch-Schonlein Purpura (IgA Vasculitis) Presenting with Proteinuria at the Nephrotic Level

**Andaç Komaç<sup>1</sup>, Fatma Tuncer<sup>1</sup>, Çiğdem Vural<sup>2</sup>, Ayten Yazıcı<sup>1</sup>, Ayşe Çefle<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

<sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

### ÖZ

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) çocukluk döneminin en sık görülen vaskülitidir. Erişkin çağda daha nadir görülmektedir. İmmünglobulin A (IgA) depolanması ile karakterize olup, IgA vaskülit (IgAV) olarak da isimlendirilmektedir. Bu yazıda, erişkin yaşta steroid tedavisine yanıtız nefrotik düzeyde proteinüri ile IgAV tanısı alan olgu sunulmuştur. Tipik döküntü, gastrointestinal ve renal tutulum ile prezente olan hastaya steroid ve azatiyoprin tedavisine rağmen proteinürinin artması üzerine aylık siklofosamid infüzyonu uygulanmıştır. Üçüncü kür sonrası proteinürisi belirgin olarak gerileyen hastanın tedavisine metilprednizolon ve azatiyoprin ile devam edilmiştir. HSP'nin erişkinlerde kabul gören bir tedavi yaklaşımı yoktur. Böbrek tutulumu büyük çocuklarda ve erişkinlerde daha sık olup morbiditenin ve mortalitenin en önemli belirleyicisidir. Bu makalede erişkin yaşta renal tutulum ile başvuran bir hastaya yaklaşımımızı paylaşmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Henoch-Schönlein purpurası, IgA vaskülit, IgA nefriti

### ABSTRACT

Henoch-Schonlein purpura (HSP) is the most common vasculitis of childhood. It is less common in adulthood. Characterized by the storage of immunoglobulin A (IgA), and its also called IgA vasculitis (IgAV). In this article, adult age case diagnosed as IgAV, with proteinuria at nephrotic level unresponsive to steroid treatment, is presented. The patient, who presented with typical rash, gastrointestinal and renal involvement, was administered monthly cyclophosphamide infusion due to increasing proteinuria despite steroid and azathioprine treatment. After the third cycle, the patients proteinuria significantly regressed and her treatment was continued with methylprednisolone and azathioprine. HSP, has no accepted treatment approach in adults. Renal involvement is more common in older children and adults, and it's the most important determinant of morbidity and mortality. In this article, we aimed to share our approach to a patient who presented with renal involvement at an adult age.

**Keywords:** Henoch-Schonlein purpura, IgA vasculitis, IgA nephritis

### İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Andaç Komaç

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

E-mail: andac.d@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 22.10.2020

Kabul Tarihi: 01.11.2021

Doi: 10.5505/kt.2021.37605

Andaç Komaç: 0000-0002-7973-1687

Fatma Tuncer: 0000-0002-1097-9991

Çiğdem Vural: 0000-0002-9405-9112

Ayten Yazıcı: 0000-0003-2167-4509

Ayşe Çefle: 0000-0002-3273-7969

## GİRİŞ

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben gelişen, immun kompleks birikimi ile karakterize bir küçük damar vaskülitidir (1). Diğer bir adı immunglobulin A (IgA) vaskülitidir. Çocuklarda en sık görülen vaskülit tipi olup erişkin çağda daha nadir görülmektedir (insidans sırası ile 3-26/100.000, 0.1-1.8/100.000) (2). Pik insidans 5-7 yaş aralığında bildirilmektedir (2).

Karakteristik bulgu etkilenen organlarda IgA immun komplekslerinin eşlik ettiği lökositoklastik vaskülitir. Hastalar palpable purpura, artrit-artralji, karın ağrısı, rektal kanama ve renal bulgular ile prezente olabilir. HSP klinik tanı kriterleri EULAR/PRINTO/PRES (European League Against Rheumatism/ Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/ Paediatric Rheumatology European Society) tarafından 2010'da yayınlanmıştır (3,4). Mortalite ve morbiditenin esas belirleyicisi renal ve gastrointestinal tutulumdur. Hastalığın iyi seyirli ve kendini sınırlayan yapıda olması sebebiyle çocuklarda çoğu zaman destek tedavi ile remisyon sağlanmaktadır; fakat eşlik eden renal tutulum komplikasyonlara yol açabilmektedir. Erişkinlerde HSP için kabul gören tedavi yaklaşımı yoktur, tedavi renal tutulum olup olmamasına göre belirlenmektedir. Hayatı tehdit edici organ tutulumu olan hastalarda yüksek doz kortikosteroid ve immunsupresif tedavi ihtiyacı doğabilmektedir (5). Bu yazıda erişkin yaşta tanı alan ve steroid tedavisine yanıtız nefrotik düzeyde proteinürisi olan IgA vaskülitli bir olgu sunulmuştur.

## OLGU

Bilinen kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan 57 yaşında kadın hasta, başvurusundan 15 gün önce alt ekstremitte distalinden başlayan bilateral uyluklara, karın alt kadrana, gluteal bölgeye, el dorsaline, kollara yayılan dağınık ve ayak dorsalinde bazıları targetoid purpurik özellikte olan yaygın döküntü ile başvurdu. Birkaç defa 38 dereceyi bulan ateş yüksekliği olan hastanın karın ağrısı, kırmızı-kahverengi renkte kusma yakınmaları da mevcuttu. İleri tetkik ve tedavi için

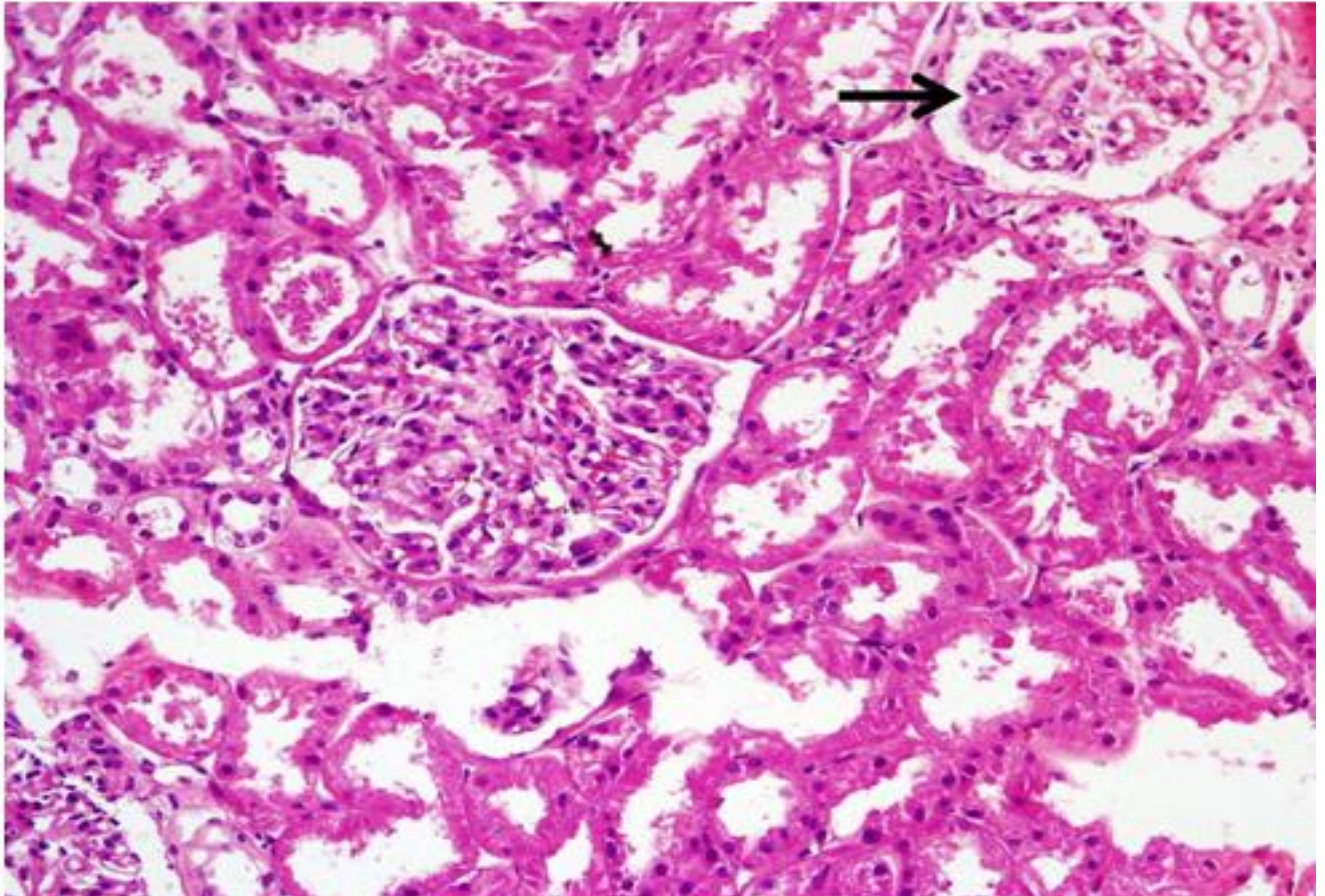
romatoloji kliniğine yatırıldı. Vital bulguları normal sınırlarda olan hastanın fizik muayenesi cilt döküntüleri ve batında minimal hassasiyet dışında olağandı. Yapılan tetkiklerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 31mm/s, C reaktif protein (CRP) 98mg/L, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal, total protein 63 gram/L, albumin 34 gram/L, anti nükleer antikor (ANA) negatif, anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) negatif, tam idrar tetkikinde +3 protein, +1 kan saptandı (Tablo-1). 24 saatlik idrarda 1750 miligram/ gün (mg/g) proteinürisi mevcuttu. Hastadan alınan cilt biyopsisi patoloji sonucu lökositoklastik vaskülit ile uyumlu idi. Yatışında rektal kırmızı renkli kanaması olan ve bir kere hematemezi olan hastaya yapılan endoskopide eroziv gastrodüdenopati, olası HSP ile uyumlu submukozal kanama alanları saptandı. Kolonoskopi ile 4 adet polip eksizyonu yapıldı ve tromboze görünümde hemoroidler görüldü. Hematokezyasının hemoroidal kökenli olduğu düşünüldü.

Hastaya HSP ön tanısı ile metilprednisolon 60 mg/gün ve azatiyoprin 50 mg 2x1/gün başlandı. Malignite taraması için çekilen toraks ve abdomen tomografilerinde malignite lehine bulgu saptanmadı. Tedavi sonrası birinci ayda bakılan 24 saatlik idrarda 3800 mg/g proteinüri saptanması üzerine hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu diffüz mezengioproliferatif glomerülonefrit (Resim-1), IgA nefropatisi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastaya üç gün 1 gram pulse metilprednisolon, siklofosamid 1 gram/ay 3 kür verildi. Son siklofosamid dozu sonrası kontrolünde proteinürisininin 128 mg/g'ye gerilediği görüldü. İdame tedavi olarak azatiyoprin 2x50 mg/g, metilprednisolon 4mg/g almakta olan hasta yakınmasız olarak kliniğimizde HSP tanısı ile takip edilmektedir.

Tablo-1 Laboratuvar bilgileri

Glukoz:	116 mg/dl	ESH:	31 mm/sa
Üre:	41 mg/dl	Lökosit:	9,084 / $\mu$ L
Kreatinin:	0,47mg/dl	Hemoglobin:	14,5 gr/dl
AST:	18 U/L	Platelet:	363,000 / $\mu$ L
ALT:	34 U/L	IGG:	8,26 gr/L
GGT:	71 U/L	IGM:	0,56 gr/L
ALP:	118 U/L	IGA:	3,67 gr/L
CPK:	49 U/L	ANA:	Negatif
LDH:	230 U/L	ANCA:	Negatif
Total protein:	63 gr/L	PR3:	Negatif
Albumin:	34 gr/L	MPO:	Negatif
Globulin:	29 gr/L	TİT:	+3 protein,+1 kan
CRP:	98 mg/L	24 saatlik idrar protein:	1715 mg/gün
HbsAg:	Negatif	CA 125:	19,1 U/ml
Anti Hbs:	Negatif	CA 15-3:	4,5 U/ml
Anti Hbc IGG:	Negatif	CA 19-9:	8,8 U/ml
Anti HCV:	Negatif	CEA:	0,91 U/ml
Anti HIV:	Negatif	Protein elektroforezi:	Normal

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin amino transferaz, GGT: gama glutamil transferaz, ALP: alkalen fosfataz, CPK: kreatin fosfokinaz, LDH: laktat dehidrogenaz, CRP: C reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, IGG: immunglobulin G, IGM: immunglobulin m, IGA: immunglobulin A, ANA: antinükleer antikor, ANCA: antinötrofil sitoplazmik antikor, PR3: proteinaz 3, MPO: miyeloperoksidaz, TİT: tam idrar tetkiki, CA 125: kanser antijeni 125, CA 15-3: kanser antijeni 15-3, CA 19-9: kanser antijeni 19-9, CEA: karsinoembriyonik antijen



Resim-1 Mezengial hücre artışı ve fokal endokapiller proliferasyon (ok) saptanan glomerül (H&E x 400)

## TARTIŞMA

IgA vaskülitlerinin (IgAV) %70-80'i 18 yaş altında görülmektedir. Çocuklarda cilt, eklem, gastrointestinal tutulum daha sık iken renal tutulum daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde görülmektedir (6). Böbrek tutulumu sıklıkla izole mikroskopik/ makroskopik hematüri, hafif proteinüri, nadiren nefrotik düzeyde proteinüri şeklinde görülebilir. Erişkinlerde nefrotik düzeyde proteinüri, hipertansiyon, artmış serum kreatinini daha sık görülmektedir. Böbrek biyopsisinde ciddi endokapiller ve/veya ekstrakapiller proliferasyonu olan HSP nefritli hastaların uzun dönem takiplerinde %30'unda son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (7). Nefrotik sendrom, renal yetmezlik, hipertansiyon, %50'nin üzerinde kresentik glomerülonefrit, tübulo intersitisyel fibrozis kötü renal prognoz ile ilişkilidir. HSP tanılı 260 yetişkinde klinik bulguların değerlendirildiği bir araştırmada tanı anında hastaların %100'ünde purpuranın mevcut olduğu; eklem tutulumu, glomerülonefrit ve gastrointestinal tutulumun ise sırası ile %62, %70 ve %53 sıklıkta saptandığı bildirilmiştir (8).

Hematüri ve proteinürinin birlikte görülmesi progresif hastalığı düşündürülebilir; bu hastalarda renal biyopsi ve immunsupresif tedavi ihtiyacı doğabilmektedir. Erişkinlerde HSP nefritinin tedavisi renal tutulumun ciddiyetine göre belirlenmektedir. Bu konuda yapılmış yeterli çalışma yoktur. Mikroskopik veya makroskopik hematürisi olan ve kreatinin değerleri normal olan hafif tutulumlu IgA nefropatili (IgAN) vakalarda tedavi ihtiyacı olmadığı belirtilmektedir. 500 mg/g'nin üzerinde proteinürisi olan hastalarda tedaviye anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) eklenmesi ve yakın takip önerilmektedir. 1 gram/gün'ü geçen proteinüri varlığında veya kreatinin düzeylerinde artış olması durumunda renal biyopsi planlanması, 1 gram/gün' ün üzerinde proteinüri, nefrotik sendrom veya böbrek biyopsisinde kresent saptanması durumunda pulse steroid tedavisi uygulanması önerilmektedir (9).

Çocuklarda HSP nefriti tedavisini değerlendiren pek çok çalışma bulunmakla birlikte erişkinlerde yapılmış randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır. 40 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada steroid tedavisi ile steroide ek olarak siklofosfamid tedavisi karşılaştırılmıştır; başlangıç tedavisinde siklofosfamid eklenmesinin ek katkı sağlamadığı bildirilmiştir (10). Çocuklarda HSP nefritinin tedavisinde hafif vakalarda ilk tedavi olarak oral prednizolon kullanılması,

proteinürinin devam etmesi halinde azatioprin, mikofenolat mofetil veya siklosporin eklenebileceği, ağır vakalarda pulse steroid ve siklofosfamid tedavisi gerekli olabileceği belirtilmektedir (11). CureGN kohortunda pediatrik ve erişkin çağda (sırası ile 285, 382) böbrek biyopsisi ile tanı alan toplam 667 hasta (506 IgA nefriti, 161 IgA vaskülit) değerlendirilmiş; IgA vaskülitinin daha erken yaşta görüldüğü (sırası ile 13, 29,6 yaş, p<0.01), IgAV'nin IgAN'ye göre daha fazla immunsupresif tedavi ile tedavi edildiği bildirilmiştir (12). Renal prognozu belirleyen faktörlerin değerlendirildiği IgAV olan 25 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada hastaların %44'ünde böbrek yetmezliği saptanmıştır. Hastaların %44 'ünde klinik remisyona sağlandığı, %36'sının son dönem böbrek yetmezliğine progrese olduğu bildirilmiştir. Renal prognozu etkileyen faktörler arasında gastrointestinal tutulum, erken dönemde böbrek yetmezliği olması, glomerüler klasifikasyon, histolojik bulguların ciddiyeti, renin-anjiyotensin sistem blokerlerinin kullanımı ve plazma değişimi tedavisi uygulanması mevcuttur (13).

HSP'nin özellikle 60 yaş üzeri hasta grubunda malignite ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Genellikle solid organ tutulumu görülmekte hematolojik malignitelerle de birliktelik olabilmektedir (14). Bu yaş grubunda malignite akılda tutulmalı ve uygun taramalar yapılmalıdır.

## SONUÇ

HSP erişkin yaşta nadir görülen bir küçük damar vaskülitidir. Bu yaş grubunda renal tutulum ve son dönem böbrek yetmezliğine gidiş sıklığı daha yüksektir. Erişkin yaşta cilt, gastrointestinal ve renal tutulum ile tanı alan ve nefrotik düzeyde proteinürisi olması sebebi ile immunsupresif tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen olgu sunulmuştur. Erişkinlerde HSP nefriti tedavisinde yol gösterici bir rehber bulunmamakta, bu konuda yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma bir olgu sunumudur.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

**Finansal Destek:** Finansal destek yoktur.

**Hasta Onamı:** Hastadan izin alınmıştır.

**KAYNAKLAR:**

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715
2. Yang YH, Hung CF, Hsu CR, Wang LC, Chuang YH, Lin YT, et al. A nation wide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schönlein purpura in Taiwan. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(5):618-22. doi:10.1093/rheumatology/keh544
3. Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr.* 2015;11(1):29-34. doi:10.1007/s12519-014-0534-5
4. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):798-806. doi:10.1136/ard.2009.116657
5. Nikibakhsh AA, Mahmoodzadeh H, Karamyyar M, Hejazi S, Noroozi M, Macooie AA, et al. Treatment of complicated henoch-schönlein purpura with mycophenolate mofetil: a retrospective case series report. *Int J Rheumatol.* 2010;2010:254316. doi:10.1155/2010/254316
6. Ghrahani R, Ledika MA, Sapartini G, Setiabudiawan. Age of onset as a risk factor of renal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Asia Pac Allergy.* 2014;4(1):42-47. doi:10.5415/apallergy.2014.4.1.42
7. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet.* 2007;369(9566):976-8. doi:10.1016/S0140-6736(07)60474-7
8. Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A, Chanal J, Amoura Z, Gouellec NL, et al. Characteristics and Management of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein) in Adults: Data From 260 Patients Included in a French Multicenter Retrospective Survey. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(9):1862-70. doi:10.1002/art.40178
9. Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl (2011).* 2012;2(2):209-17. doi:10.1038/kisup.2012.23
10. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Ouslimani A, Thervet E. CESAR study group. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura. *Kidney Int.* 2010;78(5):495-502. doi:10.1038/ki.2010.150
11. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, Graeff ND, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis- the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(9):1607-16. doi:10.1093/rheumatology/kez041
12. Selewski DT, Ambruzs JM, Appel GB, Bombback AS, Matar RB, Cai Y, et al. Clinical Characteristics and Treatment Patterns of Children and Adults With IgA Nephropathy or IgA Vasculitis: Findings From the Cure GN Study. *Kidney Int Rep.* 2018;3(6):1373-84. Published 2018 Aug 3. doi:10.1016/j.ekir.2018.07.021
13. Harzallah A, Kaaroud H, Laadhari N, Goucha R, Abderrahim E, Turki S, et al. [Renal prognosis of IgA vasculitis nephritis in adult patients: a monocentric study of 25 cases]. *Pan Afr Med J.* 2018;31:9. doi:10.11604/pamj.2018.31.9.10594
14. Podjasek JO, Wetter DA, Pittelkow MR, Wada DA. Henoch-Schönlein purpura associated with solid-organ malignancies: three case reports and a literature review. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(4):388-92. doi:10.2340/00015555-1288