

İmmunoglobulin A Vaskülit Referans Merkez Deneyimi: MEFV Gen Mutasyonunun Klinik Spektruma Etkisi

The Experience of Immunoglobulin A Vasculitis in Reference Center: Effect of MEFV Gene Mutation on Clinical Spectrum

Zahide Ekici Tekin, Elif Çelikel, Fatma Aydın, Tuba Kurt, Nilüfer Tekgöz, Müge Sezer, Cüneyt Karagöl, Serkan Coşkun, Melike Mehveş Kaplan, Nimet Öner, Merve Cansu Polat, Banu Çelikel Acar

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk romatolojisi, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Zahide Ekici Tekin

Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi, Üniversiteler Mahallesi 1604. Cadde No: 9 Çankaya/Ankara, Türkiye

T: +90 312 552 60 00

E-mail : zahide20@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 19.10.2021

Kabul Tarihi / Accepte: 11.12.2021

Orcid :

Zahide Ekici Tekin, <https://orcid.org/0000-0002-5446-667X>

Elif Çelikel, <https://orcid.org/0000-0003-0129-4410>

Fatma Aydın, <https://orcid.org/0000-0003-0306-7473>

Tuba Kurt, <https://orcid.org/0000-0003-3711-8347>

Nilüfer Tekgöz, <https://orcid.org/0000-0002-2235-4489>

Müge Sezer, <https://orcid.org/0000-0002-9254-9935>

Cüneyt Karagöl, <https://orcid.org/0000-0002-2987-1980>

Serkan Coşkun, <https://orcid.org/0000-0003-2568-9329>

Melike Mehveş Kaplan, <https://orcid.org/0000-0002-8012-2774>

Nimet Öner, <https://orcid.org/0000-0003-0403-151X>

Merve Cansu Polat, <https://orcid.org/0000-0003-3279-8435>

Banu Çelikel Acar, <https://orcid.org/0000-0002-1808-3655>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(4):926-932) DOI: 10.31832/smj.1011815

Öz

Amaç	İmmunoglobulin A vaskülit küçük damarlarda immün kompleks birikimi ile oluşan ve genellikle kendini sınırlayan iyi seyir gösteren çocukluk çağı en sık vaskülit. Bu çalışma ile kliniğimizde takip edilen immunoglobulin A vaskülit tanı hastaların klinik özelliklerini, seyirlerini, tedavilerini tanımlamak ve MEFV tetkik edilen hastaları detaylandırarak hastalık seyrine katkısı olup olmadığını ortaya koymaktır.
Yöntem ve Gereçler	Retrospektif olarak düzenlenen bu çalışma Ocak 2012 ile Haziran 2021 tarihleri arasında immunoglobulin A vaskülit tanısı almış olguları içermektedir. Hastaların elektronik dosyalarından demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, görüntüleme sonuçları ve tedavileri kaydedildi.
Bulgular	İmmunoglobulin A vaskülit tanısı ile çalışmaya dahil olan 345 hastanın %42,30'u kızdı. Hastaların medyan tanı yaşı 6,5 yıl (1-17,50). Şikayetlerin başladığı dönem mevsimlere göre %31,30 sonbahar, %28,70 ilkbahar, %27,50 kış ve %12,50 yaz oranlarında dağılmaktaydı. Tüm hastaların döküntüsü mevcuttu. Hastalık sürecinde %38,80 hastada kas iskelet, %35,70 hastada gastrointestinal, %7 hastada böbrek ve %8,10 hastada epididimal tutulum gelişti. MEFV taraması yapılan 54 hastanın 27 (%7,80)sinde mutasyon pozitif ve gruplar arasında cinsiyet, hastalık başlama yaşı, klinik tutulum ve tedavi parametreleri açısından anlamlı fark yoktu.
Sonuç	İmmunoglobulin A vaskülit çocukluk çağı çoğunlukla iyi prognoza sahip vaskülit olmakla beraber bazı hastalarda ağır seyrederek sekel bırakabilmektedir. Kötü prognoza açıklayacak faktörler için çok merkezli prospektif çalışmalar gereklidir.
Anahtar Kelimeler	İmmunoglobulin A vaskülit; MEFV mutasyonu; purpura; steroid

Abstract

Introduction	Immunoglobulin A vasculitis is the most common vasculitis of childhood, which occurs with the accumulation of immune complexes in small vessels and usually has a self-limiting course. The aim of this study is to describe the clinical features, prognosis and treatment of patients with immunoglobulin A vasculitis, and to reveal whether Mediterranean fever mutation contributes to the course of the disease.
Materials and Methods	This retrospective study includes cases diagnosed with immunoglobulin A vasculitis between January 2012 and June 2021. Demographic, clinical, laboratory characteristics, imaging results and treatments were recorded.
Results	Of the 345 patients included in the study with the diagnosis of immunoglobulin A vasculitis 42.30% was girls. The median age at diagnosis was 6.5 years (1-17.50). The diagnosis rate of patients according to the seasons were 31.30% in autumn, 28.70% in spring, 27.50% in winter and 12.50% in summer. All patients had purpura. During the disease course, the organ involvements were 38.80% in musculoskeletal system, 35.70% in gastrointestinal system, 7% in kidney, and 8.10% in epididymal involvement. Twenty-seven (7.80%) of 54 patients had MEFV mutation-positive and there was no significant difference between the mutation positive and negative groups in parameters gender, age of disease-onset, clinical involvement, and treatments.
Conclusion	Although immunoglobulin A vasculitis has a good prognoses, it can cause a severe course and sequelae in some patients. Multicenter prospective studies are required for explaining the factors that cause the poor prognosis.
Keywords	Immunoglobulin A vasculitis; MEFV mutation; purpura; steroid

GİRİŞ

İmmunoglobulin A vaskülit (İgAV), küçük damarlarda immün kompleks birikimi ile oluşan ve genellikle kendini sınırlayarak iyi seyir gösteren, çocukluk çağıının en sık vaskülitidir.¹ İgAV klinik olarak küçük damarların olduğu her organı etkileyebilse de tipik olarak cilt, eklem, gastrointestinal sistem ve böbrek tutulumu ile seyreder. Ciltte karakteristik olarak non-trombositopenik palpabl purpura yapar ve 2008 klasifikasyon kriterlerine göre tanı için cilt tutulumunun bulunması zorunludur (Tablo 1).² İgAV, sıklıkla erkeklerde ve 3-15 yaş aralığında görülmektedir.^{3,4} İmmunoglobulin A vaskülitte tekrarlayabilmekte, hastalığın erken dönemlerinde gastrointestinal tutulumuna bağlı (kanama, invazyon, perforasyon), ileri dönemlerde böbrek tutulumuna bağlı (nefrotik sendrom, nefritik sendrom, hipertansiyon, böbrek yetmezliği) kalıcı hasar ya da can kaybı geliştirebilmektedir.⁵ Çalışmalar eklem tutulumu, gastrointestinal tutulum, persistant hematüri, yüksek akut faz reaktanı ve klinik tablonun şiddetli olduğu durumlarda İgAV'nin tekrarlama olasılığının arttığını bildirmektedir.^{6,7} Ayrıca diğer bir çalışmada akut dönemde persistan döküntü ve gastrointestinal kanama olan hastalarda nefrit sıklığının arttığı gösterilmiştir.⁸

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) tekrarlayan ateş ve serözal tutulum (sinovit, plörit, perikardit) ile giden monogenik otoinflamatuar bir hastalıktır.⁹ Türkiye ve İsrail'den yapılan bazı çalışmalar ailevi Akdeniz ateşi geninin (MEFV) İgAV hastalarında daha sık bulunduğunu ve kötü klinik gidiş ile yüksek inflamasyondan sorumlu olabileceğini bildirdi.^{10,11} Ancak, AAA'da görülen vaskülitin İgAV 'e benzerlik göstermesine rağmen, aslında AAA 'nin kendi klinik komponenti olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur.¹²

Bu çalışma ile kliniğimizde takip edilen İgAV tanılı hastaların klinik özelliklerini, seyirlerini, tedavilerini tanımlamak ve MEFV tetkik edilen hastaları detaylandırarak hastalık seyrine katkısı olup olmadığını ortaya koymaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Retrospektif olarak düzenlenen bu çalışma Ocak 2012 ile Haziran 2021 tarihleri arasında immunoglobulin A vaskülit tanısı almış olguları içermektedir. İgA tanısı mevcut tanı kriteri ışığında uzman çocuk romatologları tarafından konulmuştur (Tablo 1).² Çalışmaya düzenli takibe gelen, en az 6 aydır izlenen ve öncesinde AAA tanısı ve kliniği olmayan hastalar dahil edilmiştir. Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde yürütülen çalışmamıza Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca (Protokol: E2-21-623) 30.06.2021 tarihinde onay verilmiştir.

Tablo 1: İmmunoglobulin A vaskülit tanı kriterleri*

Purpura (Zorunlu kriter/Non-trombositopenik palpabl purpura ve peteşi)
Karın ağrısı
Histopatoloji (Tipik purpura yokluğunda cilt ya da böbrekte İgA depolanması)
Artrit/artralji
Böbrek tutulumu
*EULAR/PRINTO/PRES, Ankara 2008 Kriterleri **Tanı için zorunlu kriter ve diğerlerinden biri yeterli

Hastaların elektronik dosyalarından demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, görüntüleme sonuçları ve tedavileri kaydedildi.

Böbrek tutulumu makroskobik/mikroskobik hematüri, proteinüri ve/veya böbrek fonksiyon testlerinde bozulma olarak tanımlandı. Spot idrarda protein ve kreatinin oranı 0,2-2 aralığında (≥ 2 yaş) nefritik düzeyde proteinüri, protein ve kreatinin oranı 2 ve üzeri nefrotik düzeyde proteinüri; santrifüje edilmiş idrar incelemesinde her alanda 5'den fazla eritrosit mikroskobik, gözle görülen renk değişikliği makroskobik hematüri kabul edildi. Böbrek biyopsi materyalleri uluslararası çocuk böbrek hastalığı çalışma grubu İgAV nefropati ölçütlerine göre sınıflandı. Gastrointestinal tutulum gaitada gizli/aşık kanama, melena, hematokezya ve abdominal ultrasonografideki gastrointestinal tutulumla işaret eden görüntüleme bulguları ile belirlendi. Semptomsuz 3 aylık period sonrası bulgu veren

hastalar relaps olarak kabul edildi. İgAV'nin seyri sırasında şiddetli klinik ve tekrarlamaları olan hastalarda klinik tablo olmasa da MEFV gen analizi yapıldı ve bu hastalar detaylı şekilde tekrar değerlendirildi. MEFV gen analizi, exon 2, 3, 5 ve 10'u içerecek şekilde venöz kandan çalışıldı. (E148Q, P369S, F479L, M680I, I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H). Mutasyon çalışılan hastalar kendi içinde gruplanıp kıyaslandı.

İstatiksel analiz

İstatiksel değerlendirme için SPSS 22. versiyonu kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak tanımlandı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk test ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan sayısal veriler medyan, minimum ve maksimum olarak tanımlandı. Kategorik veriler arasındaki fark ki-kare testi, sayısal değerler arası fark non-parametrik Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Demografik veriler ve klinik tutulum

İlk tanı

İmmünglobulin A vaskülit tanısı ile çalışmaya dahil olan 345 hastanın %42,30'u kızdı. Hastaların medyan tanı yaşı 6,5 yıl (1-17,50), medyan takip süresi 18 ay (6-63) olarak tespit edildi. Hastalığın başlangıcında tüm hastaların döküntüsü mevcuttu ve 199 (%57,70) hastada sadece döküntü vardı. Döküntüye sırası ile 70 (%20,30) hastada karın ağrısı, 63 (%18,30) hastada eklem ağrısı, 9 (%2,60) hastada yaygın ödem ve 4 (%1,20) hastada hematüri eşlik etmekteydi (Tablo 2). Şikayetlerin başladığı dönem mevsimlere göre %31,30 sonbahar, %28,70 ilkbahar, %27,50 kış ve %12,50 yaz oranlarında dağılmaktaydı. Hastaların 186'sında (%53,90) geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yoktu. Ancak 151'inde (%43,80) üst solunum yolu, 7'sinde (%2) akut gastroenterit ve 1 (%0,30) hastada varisella öyküsü vardı. Yedi (%2,10) hastada direkt ilişki gösterilemese de aşılama öyküsü mevcuttu.

Takip

Son ziyarette hastaların median yaşı 11 yıl (3-22), median takip süresi 18 ay (6-63) olarak tespit edildi. Hastalık sürecinde %38,80 hastada kas iskelet, %35,70 hastada gastrointestinal, %7 hastada böbrek ve %8,10 hastada epididimal tutulum gelişti (Tablo 2).

	İlk Tanı n (%)	Takip n (%)	Relaps n (%)
Döküntü	345 (%100)	345 (%100)	16 (%4,6)
Kas iskelet ağrısı	63 (%18,3)	134 (%38,8)	4 (%1,2)
Karın ağrısı	70 (%20,3)	123 (%35,7)	2 (%0,6)
Böbrek tutulumu	4 (%1,2)	24 (%7)	
Yaygın ödem	9 (%2,6)	9 (%2,6)	
Epididimit		28 (%8,1)	

Kas iskelet tutulumu 134 (%38,80) hastada mevcuttu ve 82 (%23,80) hastada artrit, 44 (%12,80) hastada artralji ve 8 (%2,30) hastada myalji gözlemlendi.

Gastrointestinal tutulum 123 (%35,70) hastada tespit edildi ve tüm hastalarda karın ağrısı vardı. Karın ağrısına 25 (%7,20) hastada kanlı dışkılama, 7 (%2) hastada bulantı-kusma eşlik etmekteydi. Gastrointestinal tutulumunu belirlemek için bakılan gaitada gizli kan tetkikinde 85 (%24,60) hastada pozitiflik gözlemlendi. Batın ultrasonografi görüntülemesi 120 (%34,80) hastanın 37'sinde (%10,80) normal, 83'ünde (%24) patolojik saptandı. Batın ultrasonografi görüntülemesi patolojik olan tüm hastalarda duvar kalınlaşması mevcuttu. Duvar kalınlaşmasına %4,30 hastada serbest sıvı, %2 hastada serbest sıvı ile invajinasyon eşlik etmekteydi. İnvajinasyon için cerrahi müdahaleye gerek olmadı.

Tanı ve izlem sırasında 47 (%13,60) hastada mikroskopik hematüri, 5 (%1,40) hastada makroskopik hematüri tespit edildi. 25 (%7,2) hastada yalnızca bir kez saptanan mikroskopik hematüri oldu ve bu böbrek tutulumu için an-

lamli kabul edilmedi. Takipte 54 (%15,60) hastada nefritik düzeyde, 6 (%1,80) hastada nefrotik düzeyde proteinüri belirlendi. Benzer şekilde 23 (%6,6) hastada bir kez olan ve izlemde devam etmeyen nefritik düzeyde proteinüri saptandı ve bu böbrek tutulumu açısından anlamlı kabul edilmedi. İzlemede 40 (%11,60) hasta İgA vaskülitine bağlı böbrek tutulumu olarak kabul edildi. Böbrek tutulumu %5,2 hastada tanı anında, %1,20 hastada 2. haftada, %4,30 hastada 1. ayda ve %0,90 hastada 2. ayda gözlemlendi. Böbrek biyopsisi 14 (%4) hastada gerçekleştirildi. Uluslararası çocuk böbrek hastalığı çalışma grubu sınıflamasına göre 1 hasta evre 1, 2 hasta evre 2, 4 hasta evre 3a ve 5 hasta evre 3b olarak tespit edildi.

Epididimit 28 (%8,10) hastada gelişti. Epididimal tutulumu olan hastalarda testis torsiyonunu dışlamak için skrotal doppler ultrasonografi yapıldı ve torsiyon bulgusuna rastlanmadı.

Relaps

İmmunglobulin A vaskülit 16 (%4,60) hastada tekrar etti. Döküntüye 4 hastada artrit, 2 hastada karın ağrısı eşlik etti (Tablo 2). Hastaların 6'sı ilk 3 ayda, 8'i ilk 1 yılda ve 2 tanesi de 2 yılda nüks etti. Medyan nüks zamanı 12 ay (3-24) olarak bulundu.

Tedavi

İmmungobulin A vaskülit ile takip ettiğimiz 153 (%44,30) hastanın steroid ihtiyacı oldu ve 105 (%30,40) hasta yatırılarak tedavi edildi. Steroid tedavisi %28,10 oranında gastrointestinal tutulum, %7,20 oranında epididimit, %6,40 oranında renal tutulum, %2,30 oranında cilt tutulumu ve 1 hastada akciğer tutulumu için verildi. Başlangıç tedavisi olarak 25 (%7,20) hastaya yüksek doz (30 mg/kg/gün), 128 (%37,10) hastaya 2 mg/kg/gün steroid tedavisi verildi.

Yüksek doz steroid ihtiyacı olan hastaların %5,50'inde 3 gün, %1,70'sinde 5 gün tedavi verildi ve sonrasında sırası ile intravenöz ve oral (2mg/kg/gün) steroid tedavisi düzenlendi. Steroid tedavisi, %14,20 hastada oral (2 mg/kg/gün),

%22,90 hastada önce intravenöz sonra oral (2 mg/kg/gün) verildi. Steroid tedavisi medyan süresi 28 gün (7-395) olarak belirlendi.

İgAV tedavisinde kullandığımız diğer ajanlar; 18 (%5,20) hastada ACE inhibitörleri (proteinüriyi kontrol altına alabilmek için), 14 (%4,10) hastada kolşisin, 11 hastada (%3,20) siklofosamid, 8 (%2,40) hastada intravenöz immunglobulin (İVİG) ve 2 (%0,60) hastada plazmaferezdi. Siklofosamid 8 hastada gastrointestinal, 3 hastada renal tutulum için ve İVİG 8 hastada gastrointestinal tutulum nedeniyle verildi.

İzlemede hiçbir hastamızda kalıcı böbrek yetmezliği ya da organ hasarı gelişmedi ve ölüm olmadı.

MEFV mutasyon analizi

İmmunglobulin A vaskülit ile takipli 54 (%15,70) hastaya MEFV gen analizi yapıldı ve 27 hastada (%7,80) mutasyon tespit edilmedi. Yirmi yedi (%7,80) hastada mutasyon mevcuttu ve tespit edilen mutasyonlar 2 hastada M694V homozigot, 4 hastada M694V/M680I bileşik heterozigot, 8 hastada M694V heterozigot, 6 hastada 10.exon mutasyonu heterozigot (V726A, R761H, A744S) ve 7 hastada heterozigot önemi belirsiz varyant (E148Q, I110P, P369S, G304R) tespit edildi.

MEFV mutasyonu taramasına ağır gastrointestinal tutulum (n=31, %9) ve şiddetli atipik döküntü (n=12, %3,50) sıklıkla neden oldu. Hastalık tekrarı (%1,80) ve böbrek tutulumu (%1,50) MEFV taranmasının diğer nedenleriydi. Hastalarımızın hiç biri AAA kliniğine sahip değildi. MEFV geninde homozigot ve bileşik heterozigot mutasyonu olan hastaların ilk bulgusu döküntü oldu.

MEFV mutasyonunun İgA vaskülitine etkisi

MEFV mutasyonu varlığının İgAV üzerine etkisini belirlemek için MEFV mutasyonu olan 54 hastayı kendi içinde mutasyon pozitif ve negatif olarak gruplayıp karşılaştırdık. MEFV taraması yapılan 54 hastanın 27 (%50)'sinde mutas-

yon pozitif ve gruplar arasında cinsiyet, hastalık başlama yaşı, klinik tutulum ve tedavi parametreleri açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 3: MEFV mutasyonu pozitif ve negatif olan immünglobulin A vaskülit hastalarının karşılaştırılması

		MEFV gen pozitif (n=27, %50)	MEFV gen negatif (n=27, %50)	P değeri
Cinsiyet n (%)	Kız	10 (%18,5)	11 (%20,4)	0,500*
	Erkek	17 (%31,5)	16 (%29,6)	
Medyan tanı yaşı (yıl)		7,6 (1-13)	7,6 (1,6-17)	0,755**
Kas iskelet ağrısı n (%)		13 (%24,1)	9 (%16,7)	0,406*
Karın ağrısı n (%)		16 (%29,6)	18 (%33,3)	0,779*
Böbrek tutulumu n (%)		5 (%9,3)	6 (%11,1)	0,500*
Hospitalizasyon n (%)		15 (%27,8)	14 (%25,9)	0,500*
Steroid ihtiyacı n (%)		20 (%37)	19 (%35,2)	0,500*
Medyan steroid süre (gün)		28 (0-180)	28 (0-180)	0,873**
MEFV- Mediterranean Fever * Ki-kare Test, ** Mann-Whitney U Test				

TARTIŞMA

Bu çalışmada tek merkezde İgAV tanısı ile takip edilen hastaların klinik, laboratuvar ve tedavileri retrospektif olarak gözden geçirildi. Ağır klinik bulguları ve nüksleri olduğu için MEFV mutasyonu bakılan hastalarda MEFV mutasyonu sahibi olmanın hastalık seyrine etkisini araştırdık. MEFV mutasyonunun klinik, tedavi ve prognoz üzerine anlamlı etkisini tespit etmedik.

İmmünglobulin A vaskülit görülme sıklığı 5-7 (3-15) yaş aralığında en sıktır.^{3,13} Çalışmamızda en sık görülme yaşı 6,50 olarak bulundu. Türkiye'den yapılan diğer çalışmalarda en sık yaş literatüre göre yüksek olup 7-10 aralığında bildirilmiştir.^{7,14,15}

İgAV serilerinde daha çok erkek üstünlüğü bildirilse de kızların da daha sık olduğu çalışmalar mevcuttur.¹⁴⁻¹⁷ Serimizde erkeklerin kızlara oranı 1,34:1 olarak bulundu.

İgAV sıklığı sonbahar ve kış mevsiminde artmaktadır.^{6,16} Çalışmamızda İgAV sonbahar (%31,30), ilkbahar (%28,70)

ve kışta (%27,50) en sıkı ve olgu oranları bu 3 mevsimde birbirine oldukça yakındı. Ancak yaz mevsiminde oran %12,50'e düştü. İlkbahar ülkemizin de içinde bulunduğu çalışmalarda İgAV'nin en sık görüldüğü mevsim olarak bildirilmektedir.^{15,18} İgAV'nin enfeksiyonlarca tetiklendiği düşüncesi bu oranlarla da desteklenmektedir. Hastalarımızın %43,80'inde üst solunum yolu, %2'sinde akut gastroenterit ve 1 hastada varisella öyküsü vardı. Güncel çalışmalarda enfeksiyon öyküsü %21,40 - 63 aralığında bildirilmiştir.^{7,14,15}

İmmünglobulin A vaskülitinin kliniği günler ve haftalar içinde belirginleşir. İlk 4 haftalık dönemdeki gelişmeler aynı hastalık süreci olarak kabul edilir. Çalışmalarda döküntüye eşlik eden sistemler sırası ile kas iskelet (%50-85), gastrointestinal (%40-80), daha nadir olarak böbrek (%20-60), epididim ve diğer organlar olarak bildirilmiştir.^{2,15,16} Bu çalışmada döküntüye başvuru anında; %20,30 hastada karın ağrısı, %18,30 hastada eklem ağrısı, %2,60 hastada yaygın ödem ve %1,20 hastada hematüri eşlik etmekteydi. İzlemede %38,80 kas iskelet, %35,70 gastrointestinal, %7 böbrek ve %8,10 epididimal tutulum gelişti.

Yirmi beş (%7,20) hastada kanlı dışkılama, 85 (%24,60) hastada pozitif gaitada gizli kan testi ve 7 (%2) hastanın batın ultrasonografisinde invajinasyon mevcuttu. İnvajinasyon oranları iki çalışmada %2,30 ve %4,20 olarak bildirilmiştir.^{14,15}

Çalışmamızda 14 (%4) böbrek biyopsi materyalinin 1'inde evre-1, 2'sinde evre-2, 9'unda evre-3 renal etkilenme belirlendi. Güncel yayınlarda biyopsi tanıli böbrek etkilenme oranı %4,90-%7 olarak bildirilmiştir.^{7,14,15}

Serimizde 16 (%4,60) hastada İgA vaskülitte tekrar etti. Medyan tekrar zamanı 12 ay (3-24) bulundu. Karadağ ve arkadaşları¹⁵, %4,60 İgA vaskülitinin medyan 1,5 (0,50-2) yılda tekrar ettiğini bildirmiştir. Diğer bir çalışma relaps oranını %16, relaps medyan zamanını 41 gün (30 gün-5,70 yıl) olarak göstermiştir.¹⁴ Daha yüksek relaps oranı (% 30)

veren 2 çalışmadan, birincisinde 1 ay sonrası, ikincisinde 3 ay sonrası relaps olarak kabul edilmiştir.^{6,16} Nüks için belirlenen zaman sınırın değişken olması farklı sonuçları açıklayabilir.

Steroid tedavisi vaskülitlerde hızlı etki gösterdiği için başlangıç tedavisi olarak önemli yere sahiptir. İgAV'nde steroid tedavisi özellikle gastrointestinal etkilenmeye ikincil komplikasyonları önlemek için hızlıca başlanmalıdır. Serimizde %44,30 hastanın steroid ihtiyacı oldu ve %30 hasta yatırılarak tedavi edildi. Hastaların %7,20'sinin yüksek doz, %37,10'inin 2 mg/kg/gün dozunda tedavi düzenlendi. Steroid ihtiyacı diğer çalışmalarda da %34,70-%57,60 olarak bildirilmiştir.^{7,14,15} Erken evrede steroid tedavisi gastrointestinal tutulumun şiddetini ve komplikasyonları engellemekte etkili olsa da benzer etkisi renal tutulumu engellemede yoktur.^{19,20}

Ağır gastrointestinal tutulumu olan 8 (%2,40) hastada steroid tedavisine ek olarak İVİG, siklofosfamid kullanıldı. Hastalardan 2'sinin plazmaferez ihtiyacı oldu. Siklofosfamid 3 hastada renal tutulum için verildi. Türkiye'den yapılan güncel bir çalışmada siklofosfamid %3,40 hastaya renal tutulum için verildiği bildirilmiştir.¹⁵

Ailevi Akdeniz ateşinin İgAV'nin şiddetlendirdiğine dair yayınlar olmakla birlikte, son zamanlarda aksini gösteren yayınlar da mevcuttur.^{10,21}

Çalışmamızda klinik kötü gidiş ve nüks nedeniyle 54 (%15,70) hastada MEFV mutasyonu çalışıldı ve 27 (%7,80) hastada mutasyon tespit edilmedi. Çalışmamızda sadece gerekli görülen hastalarda MEFV mutasyonu bakıldığı için İgAV'li hastalarda MEFV mutasyon sıklığı vermeyeceğiz ancak MEFV bakılan hastaları kendi içinde karşılaştırdığımızda klinik ve tedavi açısından anlamlı fark gözlemedik (Tablo 3). Karadağ ve arkadaşları çalışmalarında 32 (%12) hastada MEFV çalışıp, 14 hastada mutasyon tespit ettiklerini bildirmiştir. Çakıcı ve arkadaşları 1120 hastanın 238 (%21,20)'inde MEFV mutasyonu tespit etmiş ve bu

oranın Türkiye'deki genel taşıyıcılığına benzer olduğunu bildirmiştir.^{12,21} Her iki grup kıyaslandığında MEFV mutasyon taşıyıcılarında kas iskelet, gastrointestinal tutulumun ve inflamasyon belirteçlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir.²¹

Tek merkezden geriye dönük olarak gerçekleştirilmiş olması çalışmamızın temel kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak İgAV çocukluk çağının çoğunlukla iyi prognoza sahip vaskülit olmakla beraber bazı hastalarda ağır seyrederek sekel bırakabilmektedir. Ülkemizde taşıyıcılığı %20 olarak bildirilen MEFV mutasyonu varlığı prognozu etkileyen olası faktörlerden kabul edilmektedir. Klinik kötü gidiş ve tekrarlayan İgAV atağı nedeni ile MEFV analizi yapılan hastaları mutasyonu olan ve olmayan olarak kıyasladığımızda, her iki grup arasında sistem tutulumları, klinik seyir ve tedavi açısından fark tespit etmedik.

İgAV'nde kötü prognoza sebep olabilecek ya da işaret edecek faktörleri tespit etmekte prospektif çok merkezli çalışmalara gerek vardır.

Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde yürütülen çalışmamıza Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca (Protokol: E2-21-623) 30.06.2021 tarihinde onay verilmiştir.

Kaynaklar

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). 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.
- Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(2):171-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835d8e2a.
- Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002;360(9341):1197-1202. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11279-7.
- J. Ronkainen, M. Nuutinen, O. Koskimies: The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002;360:666-670.
- Calvo-Río V, Hernández JL, Ortiz-Sanjuán F, Loricera J, Palmou-Fontana N, González-Vela MC, et al. Relapses in patients with Henoch-Schönlein purpura: Analysis of 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(28):e4217. doi: 10.1097/MD.0000000000004217.
- Batu ED, Sarı A, Erden A, Sönmez HE, Armağan B, Kalyoncu U, et al. Comparing immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) in children and adults: a single-centre study from Turkey. *Scand J Rheumatol* 2018;47(6):481-486. doi: 10.1080/03009742.2018.1448111. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29912602.
- Buscatti IM, Casella BB, Aikawa NE, Watanabe A, Farhat SCL, Campos LMA, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis: initial risk factors and outcomes in a Latin American tertiary center. *Clin Rheumatol* 2018;37(5):1319-1324. doi: 10.1007/s10067-017-3972-3.
- Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84:1-11. doi:10.1097/01.md.0000152370.84628.0c
- R. Gershoni-Baruch, Y. Broza, R. Brik: Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr* 2003;143:658-661.
- Ozçakar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, Acar B, Kasapoğlu O, Uğüten D, et al. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2008;35:2427-2429.
- Ben-Chetrit E, Yazici H. Non-thrombocytopenic purpura in familial Mediterranean fever-comorbidity with Henoch-Schönlein purpura or an additional rare manifestation of familial Mediterranean fever? *Rheumatology* 2016;55:1153-1158. doi: 10.1093/rheumatology/kev378
- Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health* 2013;49(12):995-1003. https://doi.org/10.1111/jpc.12403
- Ekinci RMK, Balci S, Bigin A, Atmis B, Dogruel D, Altintas DU, et al. MEFV gene variants in children with Henoch-Schönlein purpura and association with clinical manifestations: a single-center Mediterranean experience. *Postgrad Med* 2019;131(1):68-72. doi: 10.1080/00325481.2019.1552479.
- Karadağ ŞG, Tanatar A, Sönmez HE, Çakmak F, Kıyak A, Yavuz S, et al. The clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in children: a single-center study. *Clin Rheumatol* 2019;38:1707-1714. https://doi.org/10.1007/s10067-019-04460-1
- Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(3):143-53. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.08.007.
- Shim JO, Han K, Park S, Kim GH, Ko JS, Chung JY. Ten-year Nationwide Population-based Survey on the Characteristics of Children with Henoch-Schönlein Purpura in Korea. *J Korean Med Sci* 2018;14;33(25):e174. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e174.
- Hwang HH, Lim IS, Choi BS, Yi DY. Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch-Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(36):e12217. doi: 10.1097/MD.00000000000012217.
- Gohari A, Matsell DG, Mammen C, Goldman RD. Henoch-Schönlein purpura in children: Use of corticosteroids for prevention and treatment of renal disease. *Can Fam Physician* 2020; 66:895.
- Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARÉ initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58:1607.
- Cakici EK, Kurt Şükür ED, Özlü SG, Yazılıtaş F, Özdel S, Gür G, et al. MEFV gene mutations in children with Henoch-Schönlein purpura and their correlations-do mutations matter? *Clin Rheumatol* 2019 Jul;38(7):1947-1952. doi: 10.1007/s10067-019-04489-2.