



## Çocuklarda Henoch-Schönlein Purpura Nefriti Henoch-Schonlein Purpura Nephritis in Children

Yelda Türkmenoğlu<sup>1</sup>, Hasan Dursun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, <sup>2</sup>Çocuk Nefrolojisi Bölümü, İstanbul, Turkey

### ABSTRACT

Henoch-Schonlein purpura is a vasculitis commonly seen in children and holding small diameter vessels. It manifests with skin, joint, gastrointestinal system and renal involvement. It is usually a self-healing disease other than renal involvement. Kidney involvement is frequently seen in 30-50% children with Henoch-Schonlein purpura. Risk factors for renal involvement were over 7 years of age, severe gastrointestinal findings, and long duration of purpura. Renal involvement can be seen in various clinical forms ranging from microscopic and/or macroscopic hematuria, proteinuria, rarely nephrotic syndrome, acute nephritic syndrome, hypertension and acute renal failure. Henoch-Schonlein purpura nephritis and IgA nephropathy are diseases related to the storage of glycosylated IgA<sub>1</sub> in glomeruli. Disease renal involvement may improve without sequelae due to treatment, as well as severe crescentic glomerulonephritis and chronic renal failure. Therefore, renal involvement is the most important finding that determines the prognosis of the disease. In this review, renal involvement and treatment of Henoch-Schonlein purpura nephritis has been discussed.

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

### ÖZET

Henoch-Schonlein purpurası çocuklarda sık görülen ve küçük çaplı damarları tutan bir vaskülitir. Cilt, eklem, gastrointestinal sistem ve renal tutulum ile kendini gösterir. Genellikle böbrek tutulum dışında kendi kendine iyileşebilen bir hastalıktır. Henoch-Schonlein purpuralı çocukların %30-50'sinde böbrek tutulumu görülür. Renal tutulum için risk faktörleri arasında 7 yaş üstü olmak, şiddetli gastrointestinal bulguların olması ve purpuranın uzun sürmesi gözlenmiştir. Böbrek tutulumunda mikroskopik ve/veya makroskopik hematüri, proteinüri, daha seyrek olarak nefrotik sendrom, akut nefritik sendrom, hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliğine kadar uzanan değişik klinik şekiller görülebilir. Henoch-Schonlein purpura nefriti ve IgA nefropatisi glomerüllerde glikozile IgA<sub>1</sub>'in depolanması ile ilgili hastalıklardır. Hastalık renal tutulum, tedaviye bağlı olarak sekelsiz iyileşebileceği gibi, ağır kresentik glomerulonefrit ve kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Bu nedenle renal tutulum hastalığın prognozunu belirleyen en önemli bulgudur. Bu derlemede Henoch-Schonlein purpurasının renal tutulumu ve tedavisi tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Henoch-Schoenlein purpura, nefrit, vaskülit

### Giriş

Henoch-Schonlein purpurası (HSP), ciltte hematolojik nedenli olmayan purpurik döküntülerle karakterize küçük çaplı kan damarlarını etkileyen bir vaskülitir<sup>1</sup>. İlk olarak 1801'de iki erkek çocukta purpurik raş, artralji ve karın ağrısı beraberliğiyle tanımlanan hastalık daha sonra Johann Schönlein ve onun öğrencisi Eduard Henoch tarafından gastrointestinal ve renal bulguların eklenmesiyle bugünkü tanımına erişmiştir<sup>2</sup>. Makülopapüler ve purpurik olabilen döküntü simetrik olarak özellikle alt ekstremitelerde, gluteal bölgelerde, bazen yüz ve kollarda da görülebilmektedir. Gastrointestinal sisteme ait belirtiler hafif bir karın ağrısından invaginasyona ve barsak perforasyonuna kadar geniş bir dağılım gösterebilir. Renal bulgular ise makroskopik hematüri yokluğunda kolaylıkla gözden kaçabilir. Günümüzde HSP çocukluk çağının en yaygın görülen ve kendi kendini sınırlayan vaskülitidir<sup>1</sup>.

Henoch-Schonlein purpurasında uzun dönemde hastalığın prognozunu etkileyen durum böbrek tutulumudur. Bu çocukların %30-50'sinde izole hematüri veya proteinüriden böbrek yetmezliğine kadar değişen geniş bir yelpaze içinde böbrek tutulum gözlenir, genellikle hastalığın başlangıcından itibaren ilk 4 ile 6 haftada görülmekle beraber altı aya kadar uzayabilmektedir. İzole hematüri veya proteinüri genellikle



kendiliğinden düzelebilirken HSP nefriti gelişen çocukların yaklaşık %20'sinde, tüm HSP'li çocukların %7'sinde nefritik veya nefrotik bir tablo gelişir ve bunların da %1-7'si son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerlemektedir<sup>1,3,4,5,6</sup>. Hastaların düzenli izlemi ile nefrit gelişiminin erken tanısı ve tedavisiyle bu sonuçları önlemek mümkündür. Bu nedenle burada çocuklarda Henoch-Schönlein purpura nefritinin patogenezi, klinik seyri, tedavisi ve prognozunun gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## Epidemioloji

Çocukluk çağı vaskülitі olması nedeniyle dünyada farklı coğrafi dağılım ve etnik gruplara göre 17 yaş altında her yıl için HSP'nin insidansı 6-24/100.000 olarak görülmektedir<sup>7,8,9</sup>. Asya orijinli kaynaklarda ise HSP 4 ile 7 yaş arasında 30-70/100.000 olarak bildirilmiştir<sup>10</sup>. İlk yıl içinde rekürrens %30-40 hastada görülür, ancak daha hafif seyirli ve daha kısa sürelidir<sup>9</sup>. Henoch-Schönlein purpurasına neden olan etken gösterilememiştir. Tüm dünyada özellikle sonbahar ve kış mevsiminde hastalığın sık olduğu gözlenmektedir. Genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra başlaması bazı mikroorganizmaların hastalığı tetiklediğini düşündürmektedir. Etiyolojide viruslar, özellikle parainfluenza virüsü, stafilkoklar, streptokoklar, mikoplazma gibi etkenler rol oynadığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca aşılarda, özellikle kızamık-kızamıkçık-kabakulak ve influenza aşılarda, böcek ısırıkları ve ilaçlar da sorumlu tutulmaktadır<sup>11,12,13,14</sup>.

Henoch-Schönlein purpurasında sıklıkla gözden kaçan, ilerleyici seyir gösterebilen, morbiditeye neden olabilen ve sekel bırakan durum böbrek tutulumudur. Cilt döküntüleri, artrit ve gastrointestinal bulgular düzeldikten sonra da nefrit gelişme riski ilk aylarda yüksektir<sup>1,15</sup>. Genellikle büyük çocuklara ait bir hastalık gibi düşünülmeyle beraber süt çocuklarında da görülmektedir<sup>16</sup>. Tanısı konulduktan sonra hastaların iyi izlemi ile böbrek tutulumunun saptanma sıklığı giderek artmaktadır. Böbrek tutulumu olan HSP'li hastaların %97'sinin genellikle ilk altı ayda bulgu verdiği bildirilmektedir<sup>17</sup>. Günümüzde kabul gören görüş bu çocukların idrar analizlerinin 6-12 ay izlenmesidir. Bu süre içinde başlangıçta haftalık idrar analizi yapılması HSP nefritine erken dönemde tanı koymak için önerilmektedir<sup>1</sup>. Bu izlem sırasında idrar bulguları normal bulunan olgularda uzun dönemde böbrek hastalığı gözlenmemektedir. Ancak hipertansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma, nefritik veya nefrotik sendrom gelişiminde pediatrik nefrolog tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir. Böbrek tutulumunun genellikle kendiliğinden düzelen iyi seyirli bir durum olduğu düşünülmektedir, ancak pek çok merkez tarafından kaşıt görüşleri sürülmektedir. Çocuklarda %90'a varan düzeyde hastalığın hafif geçirildiği ve sekel bırakmadığı, %1-5 oranında da böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir<sup>1,3,6,15</sup>. Bu çocukların 20 yıl sonra değerlendirildiği bir çalışmada ise hastaların %66'sında renal fonksiyon testleri ve idrar bulgularının izlem sonrası normal olduğu, %21'inin ise son dönem böbrek yetmezliğine ilerlediği bildirilmiştir<sup>18</sup>.

Hastalığın başlangıcında böbrek tutulumunu arttıracak faktörler günümüzde tartışılmaktadır. Birtakım faktörlerin böbrek tutulum oranının artmasında etkili olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların izleminde böbrek tutulum riskini arttıran etkenler tablo 1'de verilmiştir<sup>17,18,19</sup>. Başlangıçta kısa süreli ilaç alımı ile böbrek tutulumu arasındaki ilişki tartışmalı olarak değerlendirilmektedir. Başvuru sırasında hematüri olması ve hastalığın seyri sırasında böbrek tutulum bulgularının devam etmesinin böbrekteki hasarlanmanın kuvvetli göstergesi olduğu işaret edilmektedir. Böbrek tutulumuna etkili olabilecek diğer faktörler; hastalığın yaz mevsiminde başlaması, başlangıcında anemi olması, persistan purpura, tekrarlayan karın ağrısı, gastrointestinal kanama ve steroid kullanımı olarak gözlenmiştir<sup>17,18,19</sup>. Bir başka çalışmada ise tekrar sayısının 4'den fazla olması kötü prognoz olarak değerlendirilmiştir<sup>6</sup>. Böbrek hasarının en iyi göstergesinin ise nefrotik düzeyde proteinürinin olduğu belirtilmiştir<sup>4</sup>.

Meadow tarafından 1972 yılında klinik olarak yapılan sınıflama bugün hala HSP nefritinde geçerliliğini korumaktadır<sup>20</sup>. Bu sınıflamada evre 1 hastalarda sadece mikroskopik hematüri; evre 2'de makroskopik hematüri; evre 3'de persistan hafif proteinüri; evre 4'de glomerül filtrasyon oranında (GFR) azalmanın eşlik ettiği hematüri, oligüri, hipertansiyon ve ödem bulguları ile nefritik sendrom; evre 5'de 40 mg/m<sup>2</sup>/saat proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve ödemle seyreden nefrotik sendrom ve evre 6'da hem nefritik hem de nefrotik sendromun bulguları saptanır (tablo 2).

**Tablo 1. Çocuklarda Henoch-Schönlein purpurasında böbrek tutulum riskini arttıran faktörler<sup>17,18,19</sup>****Çocuklarda Henoch-Schönlein purpura nefriti gelişiminde risk faktörleri**

1. Hastanın 4 yaş üzerinde olması
2. Döküntünün bir aydan uzun sürmesi
3. Persistan karın ağrısı ve kanlı gaita
4. Faktör XIII düzeyinin düşük olması
5. Hipertansiyon

**Tablo 2. Henoch-Schönlein purpura nefritinde Meadow sınıflaması<sup>20</sup>****Henoch-Schönlein purpura nefritinde evrelere göre klinik bulgular**

1. Mikroskopik hematüri
2. Makroskopik hematüri
3. Persistan hafif proteinüri (> 20 mg/m<sup>2</sup>/saat +/- hematüri)
4. Nefritik sendrom (hematüri, GFR'de azalma, oligüri, hipertansiyon, ödem)
5. Nefrotik sendrom (40 mg/m<sup>2</sup>/saat proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi, ödem)
6. Mikst nefritik/nefrotik sendrom

**Patofizyoloji**

Henoch-Schönlein purpura nefritine (HSPN) neden olan patofizyolojik mekanizma bilinmemektedir. Bir mekanizma A grubu streptokoklarda bulunan nefrit ilişkili plazmin resptörünün HSPN'e neden olabileceğidir, çünkü %20-30 olguda streptokok enfeksiyonu kanıtları bulunmuştur<sup>14</sup>. Genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben HSP'nin görüldüğü, bu nedenle bakteri veya virüslerin bu mekanizmayı tetiklediği düşünülmektedir.

Bu hastalarda IgA<sub>1</sub> içeren immün kompleksleri ve galaktoz deficient IgA<sub>1</sub> kompleksleri gösterilmiştir<sup>21,22</sup>. Bu hastaların serumlarında IgA içeren immün kompleksler ve IgA romatoid faktör bulunduğundan dolayı bir immün kompleks hastalığı olduğu düşünülmektedir. Ancak sadece HSPN'i olanlarda büyük moleküler kitle olan IgA<sub>1</sub>-IgG içeren dolaşımdaki immün kompleksler vardır. Bu nedenle HSP son zamanlarda IgA ilişkili vaskülit olarak tanımlanmaktadır<sup>23</sup>. Genellikle IgA<sub>1</sub> molekülü, ekli β1,3 bağlantılı galaktoza sahip N-asetilgalaktozaminde oluşan altı O-bağlı glikan zincirini içeren bir menteşe bölgesine sahiptir. Periferik B hücrelerinde HSPN ile β1,3-galaktosiltransferaz aktivitesi azalır ve IgA<sub>1</sub>'in menteşe bölgesinde terminal β1,3-galaktosil kalıntılarının bulunmamasına yol açar. Böyle anormal glikozile IgA<sub>1</sub> muhtemelen kalıtsaldır. Bu anormal şekilde glikozile edilmiş IgA<sub>1</sub> moleküllerinin, galaktoz-dejenere IgA<sub>1</sub> için spesifik IgG antikorları ile immün kompleksleri oluşturdukları, böylece IgA moleküllerinin hepatik reseptörlere bağlanmasını inhibe ettikleri ve bunların hepatik hücreler tarafından içselleştirilmesinden ve bozunmasından kaçındıkları gösterilmiştir. Bu oluşum dolaşımda artmış miktarda IgA immün kompleksleri ile sonuçlanır. Galaktoz deficient IgA<sub>1</sub> kompleksi mezenkimal alanda depolandıktan sonra mezenkimal hücreleri aktive ederler, makrofaj ve lenfositlerin proliferasyonu, profibrotik sitokinler ve kemokinler salgınır, mezenkimal hücre proliferasyonu ve matriks genişlemesi oluşur<sup>14,21,22</sup>.

Henoch-Schönlein purpurasında böbrek tutulumunun en erken bulgusu genellikle hematüridir. Böbrek tutulumunu gösteren bulgular izole mikroskopik hematüri veya düşük düzeyde proteinüri gibi hafif düzeyde olabileceği gibi makroskopik hematüri, nefritik veya nefrotik sendrom, hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen ağır klinik tablo şeklinde karşımıza çıkabilir<sup>1,17,24</sup>. Böbrek histopatolojisi HSPN'de, minimal lezyon hastalığından, ağır kresentrik glomerulonefrite kadar geniş bir yelpaze içerisinde olabilmektedir. Bu tür hastaların %1-7'sinde son dönem böbrek yetmezliği görülmektedir. Nefrotik ve akut nefritik sendromun birlikte görülmesi HSPN'de en ağır form olarak bildirilmektedir. Bu hastalarda böbrek yetmezliği gelişme riskinin %50'nin üzerinde olduğu gözlenmektedir, en hafif HSPN'de ise bu risk %5'in altındadır. Ağır glomerulonefrit, nefrotik sendrom veya %50'den fazla glomerülde kresent varlığında ileri dönemde böbrek komplikasyonları ve son dönem böbrek yetmezliği riski daha fazladır<sup>15,24</sup>. Nefritik ve nefrotik sendromun tek başına mikroskopik hematüri ile karşılaştırılmasında uzun dönemde böbrek yetmezliği geliştirme oranı relatif riski 11,9 olarak tespit edilmiştir<sup>17</sup>. Buna rağmen HSP'li hastalarda nefritin ağır formları bile iyileşebilmektedir<sup>25</sup>. Hastaların küçük bir kısmı son dönem böbrek yetmezliğine

ilerleyebilmektedir, ancak hastaların klinik bulguları ile histolojik bulguları her zaman uyumlu olmayabilir. Bu nedenle tedavi yolunu seçmede histolojik bulgular yol gösterici olmaktadır. Başvuruda akut renal hasar veya nefritik sendrom olması; böbrek fonksiyonları bozulmaksızın 4 hafta nefrotik sendromun devam etmesi; nefrotik düzeyde proteinürinin (idrara protein/kreatinin > 250mg /mmol) 4-6 hafta devam etmesi ve persistan proteinüri varlığının (idrara protein/kreatinin > 100mg/mmol) tanının kesin olmadığı durumlarda 3 aydan uzun sürmesi günümüzde böbrek biyopsisi için endikasyon olarak görülmektedir<sup>24</sup>.

## Patoloji

Henoch-Schönlein purpura nefritinde histolojik olarak proliferatif glomerülonefrit başlıca renal lezyondur, proliferasyon endotelial ve mezankimal hücrelerin her ikisinde de görülür. Glomerüller, polimorfonükleer hücrelerle doludur. Tutulum fokal ve segmental özellik gösterir, diffüz tutulum nadirdir. Mezangial hücreler ve matriksteki fokal ve segmental proliferasyon kresent oluşumuna kadar ilerleyebilir. Hiperseleülarite, segmental skleroz, fibroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu başlıca bulgulardır. En sık görülen lezyon ise hafif, fokal segmental mezangial proliferasyondur. İnterstisyel alanda da inflamasyonun özellikleri bulunur. Tutulan glomerüllerin mezenkiyumunda IgA depozitleri görülür<sup>19,25,26</sup>. Böbrek biyopsi bulguları tablo 3'de verilen International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) sınıflamasına göre 6 gruba ayrılmıştır<sup>27</sup>. Bu sınıflandırmaya göre, HSPN şu şekilde derecelendirilmiştir: evre I: minimal glomerül anormallikler; evre II: kresentler veya sklerozan lezyonlar olmadan mezangial proliferasyon; evre III: <% 50 kresent veya sklerozan lezyonlarla fokal segmental (IIIa) veya diffüz (IIIb) mezangial proliferasyon varlığı; evre IV:% 50-75'lik kresentler veya sklerozan lezyonlarla mezanjiyal proliferasyon; evre V:>% 75 kresent veya sklerozan lezyonlarla mezanjiyal proliferasyon; ve evre VI: membranoproliferatif benzeri lezyonlar.

Elektron mikroskopunda en sık mezangial ve daha seyrek olarak subendotelial ve subepitelial birikimler gözlenir. Işık mikroskopisinde fokal değişiklikler görülürken immün floresan incelemede genellikle yaygın tutulum gözlenir. İmmünofloresan yöntemlerle mezangiumda IgA ve bazen de IgG ve kompleman birikimi görülür. İmmünofloresan mikroskopunda özgün ve tanısal bulgu, mezangiumda benekli (granüler) IgA ve buna eşlik edebilen C3, fibrinojen, properdin, hafif zincirler ile, daha nadir olarak IgG ve IgM birikimlerinin görülmesi, C4 ve C1q depolanmasının ise genelde görülmemesi beklenir<sup>1,26,28,29,30</sup>.

**Tablo 3. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)'nin HSPN'ndeki histopatolojik sınıflaması<sup>27</sup>**

I) Minimal glomerül değişiklikler
II)Kresent olmaksızın mezangial proliferasyon
a) Fokal mezangial proliferasyon
b) Difüz mezangial proliferasyon
III) Mezangial proliferatif glomerülonefrit ve kresent <%50
a) Fokal mezangial proliferasyon
b) Difüz mezangial proliferasyon
IV)Mezangial proliferatif glomerülonefrit ve kresent %50-%75
a) Fokal mezangial proliferasyon
b) Difüz mezangial proliferasyon
V)Mezangial proliferatif glomerülonefrit ve kresent>%75
a) Fokal mezangial proliferasyon
b) Difüz mezangial proliferasyon
VI) Pseudomezangiokapiller glomerülonefrit

## Tedavi

Henoch-Schönlein purpura nefriti olan hastalarda renal tutulumu gösteren bulgular idrarda proteinüri, mikroskopik veya makroskopik hematüri olmasıdır. Bu hastaların yaklaşık %20'sinde renal tutulum nefritik veya nefrotik sendrom şeklindedir. Bu hastalarda tedavi yönetimi son derece önemlidir. Hastalık renal tutulum gösterdiğinde tedaviye bağlı olarak sekelsiz iyileşebileceği gibi, ağır kresentik glomerülonefrit ile sonuçlanabilir. Patofizyolojik bulgular IgA nefropatisi ile benzerlik göstermesi nedeniyle günümüzde uygulanan tedaviler IgA nefropatisi tedavisi temeline dayanır. Böbrek hastalığının tedavisi HSPN'de 2 kategoriye ayrılabilir. Tedavi hafif şiddette HSP (kronik ya da persistan) ve kresentik HSP nefritinin tedavisi olarak ayrılır. Yaygın olarak hafif böbrek tutulumu tanımı; akut nefritik ya da nefrotik sendrom ya da normal

böbrek fonksiyonu ile birlikte persistan non-nefrotik proteinüri, biopside kresent ya da sklerozun %50 den az olduğu böbrek tutulumu olarak, diğer bulgular ise ağır glomerulonefrit olarak tanımlanmıştır. Randomize olmayan çalışmalarda kortikosteroid ile birlikte immünsüpresif ajanlar, balık yağı, ACE inhibitörleri, tonsillektomi tedavileri ile değişik sonuçlar elde edilmiştir. Farklı tedavi protokolleri HSPN’inde küçük olgu serilerinde uygulanmıştır ve bu olgularda tedavi başarısı tam olarak sağlanamamıştır. Yüksek doz intravenöz pulse metilprednizolonun, azatioprin veya siklofosfamidle kombine edilmesinin ağır nefritli hastalarda yarar sağlayabileceği düşünülmektedir<sup>31,32,33</sup>.

Küresel Sonucu İyileştiren Böbrek Hastalığı (KDIGO) kılavuzları, persistan proteinürlü HSPN’li çocukların, 1.73 m<sup>2</sup> başına > 0.51 g/gün olarak tanımlanan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ile tedavi edilmesi gerektiğini önermektedir. Bir ACE-I veya ARB denemesinden sonra, 1.73 m<sup>2</sup> de > 1 g/g olarak belirlenen persistan proteinüri ve 1.73 m<sup>2</sup>de > 50 mL/dk glomerüler filtrasyon oranı olan hastaların aynı şekilde tedavi edilmesi önerilir. KDIGO yönergelerine göre, nefrotik sendromlu ve/veya kötüye giden böbrek fonksiyonuna sahip olan kresentli HSPN’li hasta, kresentik IgAN’lı hastalar ile aynı şekilde tedavi edilmelidir<sup>34</sup>. Bazı uzmanlar, KDIGO kılavuzlarında önerilen tedavinin yetersiz tedaviye yol açabileceğine inanmaktadır, çünkü akut ve potansiyel olarak agresif glomerüler inflamasyonun tedavi edilmemiş olabileceği veya immünsüpresif tedavinin birkaç ay süreyle ertelenebileceği olasılığı vardır. HSPN’li hastaların tedavisi için herhangi bir fikir birliği olmamasına rağmen, böbrek biyopsisine ve tedaviye karar vermesine yol açabilecek herhangi bir değişikliği saptamak için mikrohematüri, hafif proteinüri ve normal böbrek fonksiyonu gibi minimal böbrek semptomları olan hastalar izlenmelidir<sup>34,35</sup>.

Henoch-Schönlein purpura nefritinde alışlagelen dozlarda kortikosteroid tedavisinin yararının olmadığı düşünülmektedir. Steroidlerin HSP’de böbrek tutulumunu önlemekte ve tedavisinde etkili olup olmadığı konusunda halen bir uzlaşıya varılamamıştır. Purpuranın uzun sürdüğü, şiddetli gastrointestinal bulguları olan yedi yaş üzerinde olan çocuklarda renal tutulum riskinin yüksek olduğu, bu nedenle bu olgularda erken dönemde başlanan kortikosteroidlerin böbrek hasarını önleyebileceği halen tartışılmaktadır. Bu nedenle bazı merkezler hastalığın başlangıcında kısa süreli, toksisiteye yol açmayacak kadar düşük dozda profilaktik steroid başlanmasını uygun bir yaklaşım olarak görmektedir<sup>3,9</sup>.

Ağır HSPN acil bir durumdur ve yoğun tedavi gerektirir. Böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve nefrotik sınırdaki proteinüri varlığında böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Tedavinin yönünü böbrek biyopsisindeki kresentik glomerüllerin sayısı belirler. Eğer biyopside %50’den fazla kresentik glomerül saptanmışsa ciddi bir tedaviye hemen başlanması gerekmektedir. Tedavide metilprednizolon 30 mg/kg/doz’dan toplam 1 gramı geçmemek üzere her gün veya günaşırı 3-6 doz intravenöz olarak uygulanır. Bu yükleme dozlarından sonra kortikosteroidler 1–2 mg/kg/gün dozda kullanılmaya devam edilir. Hastalığın gidişine göre tedavi süresi ve gerekirse ek tedaviler düzenlenebilir. Sekiz haftalık kortizon tedavisine yanıt vermeyen olgularda azatioprin ve siklofosfamid gibi immünosüpresif ilaçlar tedaviye eklenmelidir<sup>1,26,27</sup>.

Ağır HSPN’li çocuklarda trombotik bir süreçte, antikardiolipin ve antiposfolipid antikor pozitifliğinde antikoagülanlar ve antitrombotikler, dipiridamol ve özellikle asetilsalisilik asit 80mg/gün dozunda kullanılabilir<sup>25,36</sup>. Ağır HSPN olgularında plazmaferez, Faktör XIII konsantresi ve ürokinaz kullanan merkezler bazı olgularda başarılı olduklarını bildirmişlerdir<sup>37,38,39,40</sup>. Retrospektif bir çalışmada 17 HSPN olgusundan 14’ünde %30-100 arasında kresent oluşumu görülmüş ve HSPN’ye bağlı serebral vaskülit gelişen 3 hastaya steroid, azotiopirin, siklofosfamid ve plazmaferez birlikte uygulanmış ve başarı sağlanmıştır. İlk ayda tedavi başlanan hastaların hepsi ve bir aydan geç başlanan 6 nefritli hastanın biri tedaviye yanıt vermiş, 5 hastada son dönem böbrek yetersizliği gelişmiştir<sup>39</sup>. HSPN’ine bağlı akut böbrek yetersizliği oluştuğunda periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulamak gerekmektedir. Kronik böbrek yetmezliği oluştuğundan sonra böbrek transplantasyonu bir tedavi seçeneğidir. Ancak HSP nefritinin bazı olgularda transplante böbrekte de tekrarladığı görülmüştür<sup>41</sup>.

Retrospektif analizler, steroid ve/veya immünsüpresif ajanların HSPN’nin tedavisindeki yerini göstermede yetersiz kalmıştır. Bununla birlikte randomize olmayan birkaç küçük Japon çalışmasında tonsillektomi, tek başına steroid, kombine steroid ve immünsüpresif tedavinin faydası gösterilmiştir<sup>1,32,42</sup>. Özetle bu çalışmalar, randomize olmayan ya da küçük vaka çalışmaları, değişik hastalık derecelerindeki heterojen hasta

gruplarından oluşmaktadır. Bu nedenle mevcut veriler spesifik bir tedavi oluşturmada yetersizdir. Steroid, immünsüpresif ajan, anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin, etkisinin faydalı olup olmadığının gösterilmesi için homojen hasta gruplarında iyi düzenlenmiş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme olasılığı olan HSP nefritli hastalarda da değişik tedaviler uygulanmıştır. Kontrollü olmayan bazı çalışmalarda HSP nefriti tedavisinde tek başına steroid kullanımı, azatiopürin ya da siklofosfamid ile kombinasyonu, siklofosfamid ve anjioknverting enzim inhibitörleri ile kombine kullanımı ya da çoklu kombinasyon tedavilerinin HSP nefriti tedavisinde faydalı olduğu öne sürülmüştür<sup>37</sup>. Son zamanlarda HSPN 'de rituksimab tedavisiyle ilgili umut verici sonuçlar alınmıştır<sup>43</sup>.

HSP nefriti genellikle sekelsiz düzelmekle beraber bazı olgularda ilerleyici seyir göstermektedir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişimi için prognostik faktörler ağır proteinüri ya da nefrotik sendrom ve/veya %50' den fazla kresentik glomerulonefrit olarak tanımlanmıştır<sup>44</sup>.

Başvuruda klinik renal tutulumun derecesinden başka kötü prognozla ilişkili başka faktörler de vardır. Bunlar; 8 yaşından sonra başlaması, abdominal tutulum, persistan purpura ve renal histolojide tutulum şiddetinin artmasıdır. Randomize kontrollü bir çalışmada HSP nefritli 56 çocuğa biopsi yapılmış ve böbrek tutulumu grade 3 ya da daha fazla olan proteinüri ve azalmış GFR olan hastalara oral siklofosfamid ve destekleyici tedavi verilmiş, diğer gruba ise sadece destekleyici tedavi uygulanmış, sonuç olarak ortalama 6,9 yıl takip sonucunda iki grup arasında tedavinin sonucunda anlamlı fark saptanmamıştır<sup>45</sup>. Tarshish ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise nefrotik düzeyde proteinürisi olan çocuklara siklofosfamid tedavisi verilmiş ve bu hastalar hiç tedavi verilmeyen grupla karşılaştırılmıştır. Sonuçta siklofosfamidin hiçbir yararının olmadığı gösterilmiştir<sup>46</sup>. Başka bir çalışmada siklofosfamid tedavisi alan gruptaki üç ve kontrol grubundaki dört olguda, son izlemde, son dönem böbrek hastalığı görülmüştür<sup>47</sup>. Geniş kapsamlı bir çalışmada, pulse metil prednizolon sonrası 3,5 aylık oral prednizolon ve siklofosfamid uygulamasıyla ağır nefrotik sendromlu ya da kresentrik glomerulonefritli çocukların %71'inde klinik düzelmeye olduğu ve %10'da ise son dönem böbrek yetmezliğine gidiş olduğu tespit edilmiştir<sup>48</sup>.

Son zamanlarda galaktoz deficient IgA düzeyinin HSP nefritinde arttığı gösterilmiştir. Galaktoz deficient IgA düzeylerinin HSP'li hastalarda nefrit gelişenleri diğerlerinden ayırdetmekte kullanılabileceği tartışılmaktadır<sup>49</sup>. Ayrıca üriner Makrofaj Migrasyon İnhibitör faktörün pediatrik HSP nefritinde noninvaziv bir biyobelirteç olduğu yönünde araştırmalar yapılmaktadır. Steroid tedavisi öncesi ve sonrası ölçümlerin yapıldığı bir araştırmada sağlıklı gruba ve steroid almayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu ve ayrıca üriner mikroalbumin atılımı ve 24 saatlik proteinüri ile korele olduğu gösterilmiştir<sup>50</sup>. Gelecekte bu tip araştırmaların ileride HSP nefritinin daha erken tanınmasına ve erken tedavisine yardımcı olacağı düşünülmektedir.

## Sonuç

Henoch-Schönlein purpurasında prognozu belirleyen en önemli faktör böbrek tutulumudur. Özellikle ilk 2 ayda nefrit gelişme açısından yakın izlem gereklidir. Böbrek tutulumu olan HSP'li hastalarda tedavi ise uzun dönemde renal morbiditeyi önlemeye yöneliktir. Bu hastaların çoğunun prognozu iyi olsa da HSPN'li hastaların %1- 7'si böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Patojenetik mekanizmalarının tam olarak tanımlanmamış olmasına rağmen, HSPN'nde galaktoz yeterli IgA<sub>1</sub>'in önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Tedavi için, adjuvan tedavileri olan veya olmayan çeşitli immünosüpresif ajanlar ve kortikosteroidler kullanılmış ve bazı vakalarda ve küçük örneklemli hasta çalışmalarında etkili oldukları bulunmuştur. Şiddetli HSPN'li az sayıda çocuk olduğu için bu hastalarda tedavinin yararı açısından randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Scott K, Why V, Avner ED. Henoch-Schönlein purpura nephritis. In Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed (Eds RM Kliegman, BF Stanton, JW St. Geme, NF Schor, RE Behrman): Philadelphia, Elsevier. 2016;2505.
2. Rook A. William Heberden's cases of anaphylactoid purpura. Arch Dis. Child. 1958;33: 271.
3. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. Kidney Int. 1998;53:1755-9.

4. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, Nemoto K, Nozawa R, Suzuki S 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.
5. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from Northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine.* 2001;80:279–90.
6. Lucas García J, Alvarez Blanco O, Sanahuja Ibáñez MJ, Ortega López PJ, Zamora Martín I. Outcome of Henoch-Schönlein nephropathy in pediatric patients. Prognostic factors. *Nefrología.* 2008;28:627-32.
7. Penny K, Fleming M, Kazmierczak D, Thomas A. An epidemiological study of Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr. Nurs.* 2010;22:30–5.
8. Nielsen HE. Epidemiology of Schönlein-Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77:125-31.
9. Saulsbury FT. Henoch- Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of literature. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:395-409.
10. Gardner- Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet.* 2002;360:1197–202.
11. Weiss PF, Klink AJ, Luan X, Feudtner C. Temporal association of Streptococcus, Staphylococcus, and parainfluenza pediatric hospitalizations and hospitalized cases of Henoch- Schönlein purpura. *J. Rheumatol.* 2010;37:2587–94. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.030.
12. Seong CL, Shanmuganathan M. Ibuprofen-induced Henoch-Schönlein purpura nephritis: First reported case. *Indian J Pharmacol.* 2016;48:739-740. doi: 10.4103/0253-7613.194848.
13. Watanabe T. Henoch-Schönlein purpura following influenza vaccinations during the pandemic of influenza A (H1N1). *Pediatr Nephrol.* 2011;25:795–8. doi: 10.1007/s00467-010-1722-8.
14. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:47-52.
15. Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilksa J. Henoch- Schönlein nephritis: Long-term prognosis of unselected patients. *Arch Dis Child.* 1981;56:482-4.
16. Málaga Guerrero S, Sánchez Jacob M, Santos Rodríguez F, García Fuentes M, Gómez García S, Matesanz Pérez JL et.al. Nephrotic syndrome in infancy: clinical, therapeutic and follow up characteristics in 100 cases. *An Esp Pediatr.* 1991;34:220-4.
17. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch Schönlein- purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2005;90:916-20.
18. 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; 13. doi: 10.1007/s10067-017-3972-3
19. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr.* 2002;161:196-201.
20. Maedow SR, Glasgow EF, White RHR, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schönlein- Henoch nephritis. *Q J Med.* 1972;163:241-58.
21. Levinsky RJ, Barratt TM. IgA immune complexes in Henoch-Schönlein purpura. *Lancet.* 1979;24:2100-3.
22. Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow MB, Yanagihara T, Suzuki H, Raska M, et al. IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immunocomplexes, and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol.* 2007;57:134-8.
23. Yamane K, Kawasaki Y, Maeda R, Ohara S, Suyama K, Hosoya M. The incidence and severity of IgA vasculitis with nephritis over a 10-year period in our hospital. *Fukushima J Med Sci.* 2017;63:135-40. doi: 10.5387/fms.2017-14.
24. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr.* 2010;169:643- 50. doi: 10.1007/s00431-009-1101-2.
25. Mir S, Yavaşcan O, Mutlubuş F. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2007;22: 64-70.
26. Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr.* 2015;11: 29-34. doi: 10.1007/s12519-014-0534-5
27. Brogan P, Bagga A. Leukocytoclastic vasculitis. In *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 6th ed (Eds JT Cassidy, RE Petty, RM Laxer, CB Lindsey): Philadelphia, Saunders Elsevier Company. 2011;483-90.
28. Zhou J, Huang A, Liu T, Kuang Y. Childhood Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: one disease entity? A clinico-pathologically comparative study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2005; 25: 538-42.
29. Yalçındag A, Sundel R. Vasculitis in childhood. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:422-27.
30. Dedeoğlu F, Sundel R. Vasculitis in children. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:555-83.
31. Bogdanovic R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment. *Acta Paediatrica.* 2009;98:1882-89.
32. Inoue CN, Chiba Y, Morimoto T, Nishio T, Kondo Y, Adachi M et al. Tonsillectomy in the treatment of Pediatric Henoch-Schönlein nephritis. *Clin Nephrol.* 2007; 67:298-305.
33. Dixit MP, Dixit NM, Scott K. Managing Henoch-Schönlein purpura in children with fish oil and ACE inhibitor therapy. *Nephrology (Carlton).* 2004;9:381-6.
34. KDIGO (no otors).Chapter 11: Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int Suppl (2011).* 2012;2:218-220. Doi: 10.1038/kisup.2012.24
35. Davin JC, Coppo R. Pitfalls in recommending evidence-based guidelines for a protean disease like Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1897-1903.

36. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Kanda K, Kamioka I, et al. Treatment strategies for Henoch-Schönlein purpura nephritis by histological and clinical severity. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26:563-69. doi: 10.1007/s00467-010-1741-5
37. Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG. Treating severe Henoch-Schönlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:1167-71.
38. Kawasaki Y, Suzuki J, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H. Efficacy of methyl prednisolone and urokinase pulse therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatrics.* 2003; 111:785-89.
39. Gianviti A, Trompeter RS, Barratt TM, Lythgoe MF, Dillon MJ. Retrospective study of plasma exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis. *ArchDis Child.* 1996;75:186-90.
40. Fukui H, Kamitsuji H, Nagao T, Yamada K, Akatsuka J, Inagaki M, et al. Clinical evaluation of a pasteurized factor XIII concentrate administration in Henoch- Schönlein purpura. Japanese Pediatric Group. *Thromb Res.* 1989;15:667-75
41. Samuel JP, Bell CS, Molony DA, Braun MC. Long-term outcome of renal transplantation patients with Henoch- Schonlein purpura. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:2034-40. doi:10.2215/CJN.01410211.
42. Kershaw DB, Sedman AB. Treatment of Henoch-Schönlein purpura glomerulonephritis in children with high- dose corticostreoid plus oral cyclophosphamide. *Am J Nephrol.* 2001;21:128-33.
43. Donnithorne KJ, Atkinson TP, Hinze CH, Nogueira JB, Saeed SA, Askenazi DJ. Rituximab therapy for severe refractory chronic Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr.* 2009; 155: 136-9.
44. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long -term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12; 2277-83.
45. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2002; 360: 666–70.
46. Tarshish P, Bernstein J, Edelmann CM. Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19:51-6.
47. Tanaca H, Suzuki H, Nakahata T, Ito E, Waga S. Early treatment with oral immuno-suppressants in severe proteinuric purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18:347-50.
48. Niaudet P, Habib R. Methyl prednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein- Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12: 238-43.
49. Lau KK, Wyatt RJ, Moldoveanu Z, Tomana M, Julian BA, Hogg RJ, et al. Serum levels of galactose- deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch- Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 2007;22: 2067–72.
50. Wang J, Li Y, Chen Y, Dai X, Di Y, Shen M, et al. Urinary Macrophage Migration Inhibitory Factor as a Noninvasive Biomarker in Pediatric Henoch-Schönlein Purpura ephritis. *J Clin Rheumatol.* 2017;23: 258-61. doi: 10.1097/RHU.0000000000000570.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Yelda Türkmenoğlu  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Okmeydanı Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği  
İstanbul/ Turkey  
e-mail: yldtrkmngl@hotmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 24.03.2018**Kabul tarihi/Accepted:** 26.03.2018