

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

**HENOCH SCHÖNLEİN PURPURALI HASTALARDA
DERİDE IGM BİRİKİMİNİN RENAL TUTULUM İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Aslı Akın Belli
(UZMANLIK TEZİ)

Tez danışmanı:
Klinik Eğitim Sorumlusu: Uzm. Dr. Aynur Karaoğlu

İSTANBUL-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşan, hayat duruşu ile her zaman hayran kaldığım Sayın Eğitim Sorumlumuz Uzm. Dr. Aynur Karaoğlu'na, birlikte çalıştığımız sürece çok büyük keyif ve kazanımlar elde ettiğim, kendime her zaman örnek aldığım Sayın Prof. Dr. Emine Derviş'e; bilgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, çalışma ortamımızı her zaman daha eğlenceli hale getiren Uzm. Dr. Nazmi Geyik ve Uzm. Dr. Kadriye Koç'a; birlikte çalıştığım sürece hepsinden ayrı tecrübeler elde ettiğim uzmanlarımız Dr. Oya Yeşim Hacımustafaoğlu Utkan, Dr. Mehmet Özeren ve Dr. Deniz Balaban'a; rotasyonumu yaptığım II. Dahiliye Kliniği Eğitim Sorumlusu Sayın Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na; Enfeksiyon Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Sayın Uzm. Dr. Özcan Nazlıcan'a; Patoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Sayın Uzm. Dr. Gül Barut'a; Şişli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Eğitim Sorumlusu Sayın Prof. Dr. Mehmet Oğuz Yenidünya'ya;

Birlikte çalışmaktan çok büyük keyif aldığım, ömür boyu sürececek bir dostluk elde ettiğim Dr. Seyran Özbaş ve Dr. Fatma Yıldırım'a;

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Meryem Gümüšoğlu, Dr. Duygu Çoşkun Özbakır, Dr. İlay Taşyürek ve Dr. Yağmur Çiçek'e;

Her zaman yanımda olan annem, babam, ablam ve eşim Dr. Ahmet Korkut Belli'ye teşekkür ederim.

Dr. Aslı Akın Belli

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.TARİHÇE.....	2
2.2.EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.3.PATOGENEZ.....	3
2.4.ETYOLOJİ.....	4
2.5.KLİNİK BULGULAR.....	6
2.5.1.Deri Bulguları.....	6
2.5.2.Eklem Tutulumu.....	6
2.5.3.Gastrointestinal Tutulum.....	7
2.5.4.Renal Tutulum.....	8
2.5.5.Nörolojik Tutulum.....	8
2.5.6.Pulmoner Tutulum.....	9
2.5.7.Ürogenital tutulum.....	9
2.6.TANI.....	10
2.7.LABORATUAR BULGULARI.....	11
2.8.HİSTOPATOLOJİ.....	13
2.9.AYIRICI TANI.....	14
2.10.TEDAVİ.....	15
2.11.PROGNOZ.....	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4.BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA-SONUÇ.....	31
6.KAYNAKLAR.....	36

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Henoch Schönlein Purpura Etyolojisinde Yer Alan Faktörler

Tablo 2. Henoch Schönlein Purpura'da Tanı Kriterleri

Tablo 3. HSP'li hastalarda renal tutulum açısından takip algoritması

Tablo 4. Çocuklarda Uluslararası Böbrek Hastalıkları Çalışması

Tablo 5. HSP'de Tedavi Seçenekleri

Tablo 6. HSP'de Kötü Prognostik Faktörler

Tablo 7. Olguların etyolojik faktörler açısından dağılımı

Tablo 8. Gastrointestinal tutulum, renal tutulum ve eklem tutulumu ile deri lezyonlarında bül/ nekroz görülme sıklığı arasındaki ilişki

Tablo 9. Gastrointestinal sistem tutulum dağılımı

Tablo 10. Renal tutulum dağılımı

Tablo 11. DIF incelemede IgM birikimi ile renal tutulum arasındaki ilişki

Tablo 12. DIF incelemede IgM birikimi ile deri lezyonlarında bül/ nekroz bulunması arasındaki ilişki

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Olguların cinsiyetlere göre dağılımı

Grafik 2. Olguların mevsimsel dağılımı

Grafik 3. Deri lezyonlarının lokalizasyonu ve lezyonlarda bül/ nekroz varlığı

Grafik 4. Deri biyopsilerinin DIF incelemesinde birikim özellikleri

Grafik 5. Olguların tedavi dağılımı

KISALTMALAR

HSP: Henoch Schönlein Purpura
IgA: İmmünglobulin A
RF: Romatoid Faktör
ANCA: Anti nötrofil sitoplazmik antikor
LTB4: Lökotrien B4
AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi
ASO: Antistreptolizin O
KKK: Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak
EULAR: European League Against Rheumatism
PreS: Paediatric Rheumatology European Society
ANA: Anti-nükleer antikor
dsDNA: Çift sarmallı DNA
C3: Kompleman 3
C4: Kompleman 4
IgG: İmmünglobulin G
IgM: İmmünglobulin M
KB: Kan basıncı
TİT: Tam idrar tetkiki
İP/ K: İdrar proteini/ kreatinin
DİF: Direkt immün floresan
ISKDC: International Study for Kidney Disease in Children
SLE: Sistemik lupus eritematozus
NSAİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
İV: İntravenöz
İVİG: İntravenöz İmmünglobulin
ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim
Ptz: Protrombin zamanı
Aptt: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
GIS: Gastrointestinal sistem
CRP: C-Reaktif Protein
ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu
KKKA: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

ÖZET

HENOCH SCHÖNLEİN PURPURALI HASTALARDA DERİDE IGM BİRİKİMİNİN RENAL TUTULUM İLE İLİŞKİSİ

Henoch-Schönlein Purpura (HSP) sistemik tutulumun eşlik ettiği ve immün kompleks ilişkili bir lökositoklastik vaskülitir. HSP'nin kliniği genellikle akut başlangıçlı purpura, artrit ve karın ağrısı ile karakterizedir. Renal hastalık, HSP'nin prognozu ile ilgili en önemli tutulum olup genellikle geç dönemde ortaya çıkan bir sekeldir (9, 10).

HSP'de deri biyopsisinin DIF incelemesinde perivasküler IgA birikimi görülmesi tanı koydurucudur. IgA dışında IgM, IgG, C3, properdin ve fibrinojen birikimi de eşlik edebilir (65, 75). Literatürde HSP'de deri lezyonlarının DIF birikim özellikleri ile renal tutulum ilişkisini inceleyen ikisi erişkin biri çocuk olgulardan oluşan 3 çalışma bulunmaktadır (110, 111, 112). HSP tanılı 25 erişkin olgudan oluşan ilk çalışmada deri lezyonlarının DIF incelemesinde IgM birikimi ile renal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (110). Erişkin olguları içeren diğer çalışmada ise HSP tanılı 87 hastanın kayıtları gözden geçirilmiş ve deri biyopsilerinin DIF incelemesinde IgM birikiminin renal veya herhangi bir sistemik tutulum ile ilişkili olmadığı ancak DIF incelemede fibrinojen birikimi bulunmamasının renal tutulum varlığı ile korele olduğu bildirilmiştir (111).

Biz bu çalışmada Henoch Schönlein Purpura tanılı olgularda başta renal tutulum olmak üzere sistem tutulumları (deri, eklem, gastrointestinal) ile deri DIF incelemelerinin immün birikim özellikleri arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

2001-2012 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne palpabl purpura nedeniyle başvuran, Henoch Schonlein Purpura tanısı konulan 47 olgu çalışma kapsamına alındı. Hastalara ait epidemiyolojik veriler, etyolojik faktöre ait bilgiler, palpabl purpuraların lokalizasyonu, bül ve/veya nekroz varlığı, deri biyopsi DIF inceleme birikim özellikleri, hemogram- biyokimya değerleri, sistemik tutulum özellikleri (gastrointestinal, renal ve eklem tutulumu), uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları ve gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Çalışmamızda olguların yaş ortalaması 43 (16-88) bulundu. Deri lezyonlarının DIF incelemesinde IgM birikimi saptanan olgularda renal tutulum ve lezyonlarda bül ve/veya nekroz görülmesi anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0.05$). DIF incelemede IgG, C3 ve

fibrinojen birikimi bulunması veya bulunmaması ile sistemik tutulum (gastrointestinal, renal ve eklem tutulumu) arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Gastrointestinal sistemde kanama, bulantı/ kusma, mikrohematüri ve proteinüri bulunan olgularda deri lezyonlarında bül/ nekroz görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç olarak, DIF incelemesinde IgM birikimi saptanan ve/veya bülöz nekrotik lezyonları olan HSP'li hastaların renal tutulum yönünden takibe alınması önerilebilir. Pratik ve az invaziv bir yöntem olan deri biyopsisi ile DIF'te IgM birikiminin araştırılması, geç dönemde ortaya çıkabilen renal tutulumun erken teşhisinde bir gösterge olabilir ve belki HSP'nin takip ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Ancak daha kesin sonuçlar için çok sayıda olgu içeren geniş hasta gruplarına ihtiyaç vardır.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Henoch-Schönlein Purpura (HSP) immünkompleks ilişkili, sistemik tutulumun eşlik ettiği bir lökositoklastik vaskülitir.

HSP'nin kliniği genellikle akut başlangıçlı purpura, artralji ve karın ağrısı şeklindedir. Uzun dönemdeki en önemli komplikasyon renal hastalık olup, HSP'nin prognozu renal tutulumun şiddeti ile ilişkilidir (9, 10).

HSP'de deri biyopsilerinin DIF (Direkt immün floresan) incelemesinde perivasküler IgA birikimi görülmesi diagnostiktir. IgA dışında IgM, IgG, C3, properdin ve fibrinojen birikimi de eşlik edebilir. Literatürde HSP'de deri lezyonlarının DIF birikim özellikleri ile renal tutulum ilişkisini inceleyen çok az sayıda çalışma olduğunu saptadık. Çalışmalardan ikisi erişkin biri ise çocuk olgulardan oluşmaktadır. Erişkin olguları kapsayan ilk çalışmada HSP tanılı 25 hastanın kayıtları retrospektif olarak gözden geçirilmiş ve palpabl purpura lezyonlarının DIF incelemesinde IgM birikimi ile renal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (110). Erişkin olguları içeren diğer çalışmada ise HSP tanılı 87 hastanın kayıtları gözden geçirilmiş ve deri biyopsilerinin DIF incelemesinde IgM birikiminin renal veya herhangi bir sistemik tutulum ile ilişkili olmadığı ancak DIF incelemede fibrinojen birikimi bulunmamasının renal tutulum varlığı ile korele olduğu bildirilmiştir (111).

Biz bu çalışmada Henoch Schönlein Purpura tanılı olgularda başta renal tutulum olmak üzere sistem tutulumları (deri, eklem, gastrointestinal) ile deri DIF incelemelerinin immün birikim özellikleri arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. HSP'de en önemli prognostik faktör renal tutulum varlığıdır. Renal tutulumu da en iyi gösteren yöntem böbrek biyopsisi olup oldukça invaziv bir yöntemdir. Pratik ve az invaziv bir yöntem olan deri biyopsisi ile DIF incelemede immün birikim özellikleri, geç dönemde ortaya çıkabilen renal tutulumun erken teşhisinde bir gösterge olabilir ve HSP'nin takip- tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

2.GENEL BİLGİLER

Henoch-Schönlein Purpura (HSP) akut, sistemik ve immün kompleks ilişkili bir lökositoklastik vaskülitir. Palpabl purpura, artrit, karın ağrısı ve hematüri tetradı ile karakterizedir. Uzun dönemdeki en önemli komplikasyon renal hastalık olup, hastalığın prognozu renal tutulum şiddeti ile ilişkilidir.

2.1.TARİHÇE

Hastalık ilk kez *Heberdan* tarafından 1801 yılında, hematüri, hematokezya ve bacaklarında purpuraları olan 5 yaşındaki bir çocukta tanımlanmıştır. 1837 yılında, *Johann Lukas Schönlein* çocuklarda eklem ağrısı ve purpura şeklinde görülen bu durumu "Purpura romatika" olarak tanımlamıştır. *Schönlein'* in öğrencisi olan *Eduard Henoch*, 1867 yılında ilk olgu serilerini yayınlamış, belirgin gastrointestinal ve renal tutulumun varlığını vurgulamıştır (1).

2.2.EPIDEMİYOLOJİ

HSP insidansı, 10-22/ 100.000 olarak bildirilmektedir (2, 3, 4). Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte olguların %90'ından çoğu 10 yaşından küçük çocuklardır (3, 4, 5). HSP, çocuklarda en sık görülen vaskülitir (5). En sık 2-6 yaş aralığındaki çocuklarda görülmektedir (5). Bazı çalışmalarda HSP'nin erişkinlerde ortalama görülme yaşı 50 olarak bildirilmiştir (6, 7). Çocuklarda kadın/ erkek oranına bakıldığında hafif bir erkek dominansı (E:K=1,2:1) mevcuttur (8). Erişkinde ise her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir (6, 7). Çocuklarda beyaz ırka kıyasla siyah ırkta görülme sıklığı daha düşüktür (9, 10).

HSP en sık sonbahar sonu- ilkbahar başı arasındaki dönemde görülmekle birlikte herhangi bir zamanda da görülebilir (3, 9, 11). Sık görüldüğü mevsimler, patogeneizde enfeksiyöz bir tetikleyicinin rolü olduğunu da desteklemektedir. Erişkinlerde mevsimsel değişkenlik ve tetikleyici olabilecek enfeksiyonlar ile ilişki daha nadirdir.

Erişkinlerde HSP'nin seyri daha şiddetlidir ve uzun dönemde böbrek hastalığına yakalanma olasılığı daha yüksektir. Ayrıca erişkin hastalarda çocuklara kıyasla daha sık eklem semptomları görülmektedir (7). Çocuklarda 20 yıllık takipte HSP nefritine bağlı kronik böbrek yetmezliği gelişme oranı %20 olarak bulunmuştur (12). Erişkin 388 hastayı içeren dört seride ise, HSP'ye bağlı kronik böbrek yetmezliği oranı %35-69 olarak bulunmuştur (13, 14, 15, 16).

2.3.PATOGENEZ

HSP'li hastalarda, immünglobulin A (IgA) immünkompleksler küçük damar duvarlarında birikerek komplemanı alternatif yoldan aktive ederler. Ortaya çıkan kemotaktik faktörler polimorfonükleer lökositlerin göçüne ve damar duvarlarında iskemi- nekroza yol açarlar. Ayrıca immünkompleksler, monosit ve granüositler gibi inflamatuvar hücrelere, yüzeylerinde bulunan Fc reseptör aracılığı ile bağlanarak, sitokin ve enzim salınmasına ve hücre aktivasyonuna direkt olarak yol açabilirler. Aktive nötrofillerden salınan lökotrien B4 artmış nötrofil kemotaksisi, agregasyonu ve plazma eksudasyonu ile inflamasyonu artırır. Damar duvarındaki inflamatuvar değişiklikler kan ve komponentlerinin interstisyel alanlara ekstravazasyonu, ödem ve hemoraji sonucu klinikte palpabl peteşi ve purpuralar ortaya çıkar. Vaskülitte en sık etkilenen alanlar; kapillerlerden difüzyon ile beslenen epidermis, intestinal epitel ve kıkırdak gibi avasküler alanlardır. Böbrek hasarı ise filtre edilemeyen immün komplekslerle oluşur. İmmün kompleksler intestinal kanalın küçük damarlarında olduğunda gastrointestinal hemoraji gelişebilir. İmmün kompleksler renal mezengiumu etkilediğinde ise hafif proliferatif glomerulonefritten şiddetli kresentik glomerulonefrite kadar değişen şiddette tutulum meydana gelebilir.

HSP'nin patogenezinde esas rolü IgA oynar. IgA ile ilgili yaygın anormallikler tanımlanmıştır; 1-) Serum IgA seviyelerinde değişiklik, 2-) IgA Romatoid Faktör (RF), IgA anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), IgA immün kompleksler gibi IgA sınıfı antikor seviyelerinde artış, 3-) Böbrek ve cilt biyopsilerinde IgA birikimi (17).

IgA'nın 2 alt sınıfı vardır; IgA1 ve IgA2. Ancak patogeneizde sadece IgA1 yer alır (4). IgA1, IgA2'den farklı olarak çok sayıda O-bağlı glikolizasyon alanları olan bir bağlantı bölgesine sahiptir. *Lau ve arkadaşları*, HSP'nin patogenezinde IgA1'in anormal glikolizasyonunun rolünü belirtmişlerdir (18). Ancak HSP'li hastalardaki IgA1'in glikolizasyon defektinin mekanizması hala açık değildir. HSP nefriti olanlarda, nefriti olmayanlar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anormal glikolize IgA1 seviyelerinde belirgin artma bildirilmiştir (19).

Schmitt ve arkadaşları, HSP'li bazı hastalarda renal mezengium ve deri damarlarında IgA-bağlı streptokokkal M protein birikimini göstermiştir (20).

Wu ve arkadaşları, HSP hastaları içinde nefrit olanlarda, olmayanlarla karşılaştırıldığında tam kan ve idrar lökotrien B4 (LTB4) seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (21). Yine HSP nefriti olan hastaların, nefrit olmayanlarla karşılaştırıldığında daha düşük lipoksin A4

seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. LTB4, nötrofillerin potent bir aktivatörüdür ve nötrofil kemotaksisini indükler. Lipoksin A4 ise nötrofillerin aktivasyon ve toplanmasını inhibe eder.

Genetik yatkınlıkla ilgili araştırmalar HLA ilişkileri üzerine odaklanmıştır. İtalya, İspanya ve Türkiye'den bildirilen çalışmalarda HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*11 ve HLA-DRB1*14 alleleri ile HSP'ye yatkınlık ilişkilendirilmiştir (22, 23, 24). Yine Türkiye'de yapılan bir çalışma, HLA-B35 alleli ile artmış HSP riski arasındaki ilişkiyi göstermiştir (25). İspanya'dan bildirilen bir çalışma ise HLA-B35 ile sadece nefrit riskinin arttığını bildirmiştir (26).

HSP gelişimi, hastalık şiddeti veya HSP nefriti gelişimi ile ilişkili olabilecek genetik polimorfizmi belirlemek için bir takım çalışmalar yapılmıştır. HSP'li hastaların deri biyopsilerinde interlökin 1 β ekspresyonu bulunmuş ve bu gendeki polimorfizm, nefropati şiddeti ve renal sekelle ilişkilendirilmiştir (27, 28).

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) olan hastaların %7'sinde HSP meydana gelmektedir (29). İsrail ve Türkiye'de yapılan çalışmalarda, AAA'ya neden olan MEFV genini içeren mutasyonların insidansının, genel popülasyonla kıyaslandığında HSP'li hastalarda anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (30, 31).

2.4.ETYOLOJİ

HSP'de enfeksiyonlar, ilaçlar, aşular, otoimmün mekanizmalar veya diğer faktörler, antikor ve immünkompleks oluşumunu tetikleyerek etyolojide rol oynayabilir (**Tablo 1**) (32).

A grubu beta hemolitik streptokoklar ile HSP ilişkisini ilk kez *Gairdner* 1948 yılında ileri sürmüştür (33). *Gairdner*'in çalışmasında hastaların %50'sinde, kontrol grubunun ise sadece %10'unda boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokoklar pozitif bulunmuştur. HSP nefritine sahip çocukların kültürlerinin %30'dan fazlasında A grubu streptokoklar saptanmaktadır. Yine HSP nefritli hastalarda antistreptolizin-O (ASO) titreleri daha yüksek oranda pozitif saptanmıştır. *Ercan ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada HSP'li çocuklarda streptokoksik göstergeler sağlıklı çocuklara göre yüksek ancak akut romatizmal ateş gibi streptokok ilişkili hastalığı olanlara kıyasla düşük bulunmuştur (34). HSP etyolojisinde streptokoklar dışında başka ajanların da sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Diğer sorumlu olabilecek organizmalar arasında Hepatit B ve C virüsleri, Epstein-Barr virüsü, Parvovirüs B19, Koksaki virüsü, Adenovirüs, Hemofilus parainfluenza virüsü, Varisella, Sitomegalovirüs, HIV, Herpes simpleks virüs, Mikoplazma, Kampilobakter, Yersinya,

Salmonella, Şigella, Helikobakter pilori, Toksokara kanis yer almaktadır (3, 9, 10, 35, 36, 37). Ancak HSP’de spesifik bir patojen ile enfeksiyon insidansının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. HSP ayrıca aşılannmaları (kızamık-kızamıkçık-kabakulak, pnömokok, influenza, meningokok, hepatit B) takiben de görülebilmektedir (9, 10).

Çeşitli ilaçlar (ampisilin, eritromisin, klorpromazin) da tetikleyici olarak tanımlanmıştır (9, 10). Ancak sadece birkaç olguda ilacın tekrar verilmesi ile HSP’de rekürrens olduğu gösterilmiştir.

Nadiren maligniteler (lösemi, lenfoma, solid tümörler), gıdalar, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, gebelik hastalığı tetikleyici faktörler olarak tanımlanmıştır (32). Malignite eşlik eden HSP olgularının ortalama yaşı 60 olup çoğunlukla erkek hastalardan oluşmaktadır ve solid tümörler (akciğer kanseri, prostat kanseri) daha sık görülmektedir (38, 39).

Tablo 1. Henoch Schönlein Purpura Etiyolojisinde Yer Alan Faktörler

Enfeksiyonlar	Aşılar	İlaçlar	Malignite	Genetik	Diğer
<p>* Bakteri</p> <p>-A grubu streptokoklar</p> <p>-Stafilokokkus aureus</p> <p>-Helikobakter pilori</p> <p>-Mikoplazma</p> <p>-Kampilobakter</p> <p>-Yersinya</p> <p>-Salmonella</p> <p>-Şigella</p> <p>* Virüs</p> <p>-Hepatit B ve C</p> <p>-Ebstein-Barr virüsü</p> <p>-Parvovirüs B19</p> <p>-Koksaki virüs</p> <p>-Adenovirüs</p> <p>-Hemofilus parainfluenza</p> <p>-Varisella</p> <p>-Sitomegalovirüs</p> <p>-HIV</p> <p>-Herpes simpleks</p> <p>* Parazit</p> <p>-Toksokara kanis</p>	<p>-KKK (kızamık-kızamıkçık-kabakulak)</p> <p>-Pnömokok</p> <p>-İnfluenza</p> <p>-Meningokok</p> <p>-Hepatit B</p>	<p>-Kinolonlar</p> <p>-Ampisilin</p> <p>-Eritromisin</p> <p>-Klorpromazin</p> <p>-Klaritromisin</p> <p>-Asetominofen</p> <p>-Kodein</p> <p>-Etanersept</p> <p>-Tiazid diüretikler</p>	<p>-Küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri</p> <p>-Prostat kanseri</p> <p>-Lenfoma</p> <p>-Multipl myeloma</p>	<p>-Alfa-1 antitripsin eksikliği</p> <p>-Ailevi Akdeniz Ateşi</p> <p>-HLA-DRB1*01</p> <p>-HLA-B35</p>	<p>-Crohn hastalığı</p> <p>-Çölyak hastalığı</p> <p>-Gıdalar</p> <p>-Gebelik</p>

2.5.KLİNİK BULGULAR

HSP'nin kliniği genellikle akut başlangıçlı purpura, artralji ve karın ağrısı şeklindedir. Hastalığın klasik bulgusu, olguların tamamında bulunan palpabl purpuradır. Ancak her zaman primer belirti veya şikayet nedeni değildir. Artrit veya karın ağrısı döküntüden önce de görülebilir. Diğer sistem tutulumları başlangıçta veya günler- haftalar içinde ortaya çıkabilir. Halsizlik ve hafif ateş yüksekliği de sık görülen bulgulardır (40).

2.5.1.Deri Bulguları

Deri tutulumu tanı için gereklidir ve tüm hastalarda bulunur. Tipik deri lezyonları eritemli maküller veya ürtikeryan papüller şeklinde başlar, sonrasında 2-10 mm boyutunda purpurik makül ve papüllere dönüşür. Başlangıçta lezyonlar ayrı ayrıdır ancak zamanla birleşerek geniş ekimotik alanlar oluşturabilir. Lezyonlar ortalama 10 gün içinde geriler (40).

Lezyonlar genellikle alt ekstremiteler, kalça, kemer çizgisi ve üst ekstremitelerin ekstansör yüzleri gibi basınca maruz kalan ve sarkan bölgelerde simetrik olarak yerleşmiştir (40). Ayrıca yüz ve gövde tutulumu da bulunabilir (41).

Özellikle eller, ayaklar ve skrotumda olmak üzere ödem eşlik edebilir. İki yaşından küçük çocuklarda ödem belirgin bir semptomdur. Skalp ödemi 2 yaşından büyük olgularda %19 oranında iken, 2 yaşından küçük olgularda %59 oranında görülmektedir (42).

Ürtiker, vezikül, bül, nekroz, ülser ya da hedef benzeri lezyonlar da gelişebilir. Erişkinlerde büllöz HSP %16 ile %60 arasında değişen sıklıkta bildirilmiştir ancak çocuk olguların %2'sinden azında büllü lezyonlar görülmektedir (9).

2.5.2.Eklem Tutulumu

HSP'de olguların %82'sinde hastalık boyunca artralji veya artrit şeklinde eklem tutulumu ortaya çıkar (9, 10). Eklem tutulumu %15-25 oranında başlangıçta bulunabilir. Artrit genellikle diz, ayak bileği, ayak, kalça gibi alt ekstremitelerin büyük eklemlerini tutar. Yüz hastalık retrospektif bir çalışmada, %72 oranında ayak ve ayak bileği tutulumu, %50 oranında diz tutulumu, %26 oranında el ve el bileği tutulumu ve %10 oranında dirsek tutulumu saptanmıştır (9). Artrit semptomları ağrı, şişlik, sıcaklık, hassasiyet ve hareket kısıtlılığını içerir. Ancak HSP'deki artrit geçicidir ve deformite bırakmaz (43).

2.5.3.Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal sistem (GIS) tutulumu olguların %50-75'inde görülmektedir (9, 10, 44). Semptomlar mezenterik vaskülitte bağı olarak barsak duvarında ödem ve kanama sonucunda ortaya çıkar. İskemik hasara daha yatkın olması nedeniyle ince barsaklar gastrointestinal sistemde en sık tutulan yerdir. Üst gastrointestinal sistem tutulumu HSP'de daha nadirdir.

GIS tutulumunda en sık görülen semptom karın ağrısıdır (9, 10, 44). Karın ağrısı kolik tarzda olup periumblikal ve epigastrik bölgeye lokalizedir. Ağrı barsak anjinası veya iskemisi gibi yemek sonrası kötüleşme eğilimindedir.

Diğer semptomlar arasında bulantı, kusma ve gastrointestinal kanama (gizli ya da masif) yer almaktadır. Kanama genellikle karın ağrısı olmaksızın meydana gelmez. Masif gastrointestinal kanama nadirdir, %2 oranında görülmektedir (9, 10, 44).

Pankreatit, safra kesesi hidropsu, protein kaybettiren enteropati, perforasyon, biliyer siroz, fistül oluşumu, geç ileal striktür tanımlanmış diğer nadir görülen durumlardır (41, 43, 45, 46, 47). HSP'de pankreatik tutulum kendini sınırlayıcı ve benign karakterlidir. Safra kesesi hidropsu spontan gerileme gösterir (47). Şiddetli gastrointestinal sistem tutulumunun sonucu gelişen protein kaybettiren enteropati tanısı, fekal alfa 1 antitripsin seviyesinde artışın gösterilmesi ile konulabilir (48). Perforasyonlar genellikle ileumda olup steroid tedavisinin 2. haftasında meydana gelmektedir (49, 50).

İntusepsiyon barsak iskemisine yol açması nedeniyle önemli ve nadir görülen bir komplikasyondur (47). HSP- ilişkili intusepsiyon tipik olarak ileoileal yerleşimlidir (40).

Gastrointestinal sistem tutulumunun endoskopik bulguları arasında eritem, ödem, peteşi, ülserler, nodüler değişiklikler, hematoma benzeri protrüzyonlar, striktürler yer alır. Ülserler 1 cm²'den küçük, yüzeysel, multipl, irregüler kenarlı ve temiz tabanlıdır. Duodenumun ikinci kısmı en sık tutulan yerdir. Kolonoskopide ise ülserler rektum ve ileumda yaygın olup boyutları 2cm² civarındadır (41).

2.5.4. Renal tutulum

HSP’de renal tutulum %20-60 oranında olup HSP’nin morbidite ve mortalitesini belirlemede en önemli prognostik faktördür (9, 10, 51, 52, 53, 54).

İzole mikroskopik hematüriden, makroskopik hematüri, proteinüri, hipertansiyon, nefrotik sendrom, hızlı ilerleyen glomerulonefrit ve akut veya kronik renal yetersizliğe kadar değişen şekillerde ortaya çıkabilir. Mikroskopik hematüri (proteinüri eşlik eden veya etmeyen) en sık görülen renal bulgudur. Bazı HSP nefritli hastalarda, sıklıkla bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben diğer klinik belirtiler olmaksızın makroskopik hematüri atağı görülebilir. İzole veya renal tutulumla ilişkili hipertansiyon gelişebilir (55).

Döküntüden önce görülebilen karın ağrısı veya artrit aksine renal hastalık geç bir sekeldir. %75-80 olguda ilk 4 haftada, %97-100 olguda ise 3 ay içinde ortaya çıkar. Ancak az sayıda olguda ise başlangıçtan yıllar sonra ortaya çıkabilir (9, 53, 54).

Renal hastalık çoğu hastada spontan olarak gerileyebilir. Akut nefrit, nefrotik sendrom veya renal yetmezlik gibi şiddetli renal hastalık insidansı %5-7 olarak bildirilmektedir (51, 52). Persistan proteinürisi olan hastalar progresif glomerulonefrit gelişimi açısından en yüksek riske sahiptir. Renal hastalık riski, kalıcı purpura, şiddetli karın ağrısı veya tekrarlayan atakları olan 10 yaşından büyük hastalarda en fazladır. İzole hematüri veya proteinürisi olan olguların %1.6’sında, nefrotik veya nefritik sendromlu olguların ise %19.5’inde son evre böbrek yetmezliği meydana geldiği bildirilmiştir (56).

2.5.5. Nörolojik tutulum

HSP’de nörolojik semptomlar %2 oranında görülmektedir (57). Nörolojik tutulum santral veya periferik sinir sistemi tutulumu şeklinde olabilir.

Baş ağrısı en sık görülen semptomdur. Yirmi altı hastadan oluşan prospektif bir çalışmada, olguların %31’inde baş ağrısı, %46’sında ise anormal EEG bulguları saptanmıştır (58). Epilepsi, davranış bozuklukları, subdural hematoma, subaraknoid kanama, serebellar hemoraji, intraparaknoidal kanama ve infarkt olgular halinde nadiren bildirilmiştir (43). Periferik sinir sistemi tutulumu Guillain Barre Sendromu ve mononöropati şeklinde ortaya çıkabilir (59). Vaskülitte periferik sinir tutulumu vaza nervorumların inflamasyonu ve sinirlerdeki iskemiye bağlı olabilir. Ancak bazen hematoma veya lokalize ödeme bağlı kompresyon sonucu da olabilir (59). Bilateral santral arter oklüzyonuna bağlı körlük rapor edilmiştir (60).

2.5.6.Pulmoner tutulum

HSP'de pulmoner tutulum %1'den az oranda görülmektedir. Erişkinlerde çocuklara kıyasla daha sık meydana gelmektedir. En ciddi ve en sık görülen komplikasyon diffüz alveolar hemoraji olup klinikte interstisyel pnömoni veya interstisyel fibrozis olarak görülür (43, 61).

2.5.7.Ürogenital tutulum

Ürogenital sistem tutulumu erkeklerde %27'ye varan sıklıkta görülmektedir.

Genellikle orşit olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak bazen torsiyonu taklit edebilir ve cerrahi girişim açısından ayırt edilmesi gerekmektedir (62).

HSP'li 93 erkekte oluşan bir çalışmada, 22 hastada skrotumda şişme ve hassasiyet (10'u bilateral, 12'si unilateral), 5 hastada ise peniste şişme saptanmıştır (63). Genital bölge ödemi, renal veya gastrointestinal tutulumdan kaynaklanan hipoalbuminemiye sekonder olarak gelişebilir. Ayrıca literatürde HSP ile ilişkili üreter stenozu şeklinde olgu bildirimleri de bulunmaktadır (64).

Hepatosplenomegali ve miyokard infarktüsü HSP'de oldukça nadir görülen bulgular arasında bulunmaktadır (65, 66, 67).

2.6.TANI

HSP için kesin tanı koydurucu bir test yoktur. Trombositopeni olmaksızın palpabl purpura varlığı, HSP'yi en çok akla getiren ve tüm hastalarda bulunan bir belirtidir.

“*American College of Rheumatology*” tarafından, 1990 yılında HSP için tanı kriterleri belirlenmiştir (68). Bu klasifikasyona göre 4 kriterden 2 veya daha fazlasının bulunması gerekmektedir. Bu sınıflandırma 2006 yılında modifiye edilmiş ve yerini “*European League Against Rheumatism (EULAR)*” ve “*Paediatric Rheumatology European Society (PreS)*” konsensus kriterleri almıştır. Modifikasyon ile palpabl purpura zorunlu bir özellik yapılmış, yaş kriteri çıkartılmış, artrit bir kriter olarak eklenmiş ve biyopside nötrofillerin yerini IgA birikimi almıştır (**Tablo 2**) (69).

Tablo 2. Henoch- Schönlein Purpura’da Tanı Kriterleri

American College of Rheumatology, 1990

İki ya da daha fazlasının varlığı

- Trombositopeni olmaksızın palpabl purpura
- Hastalık başladığında hastanın yaşının 20 veya altında olması
- Akut karın ağrısı ya da gastrointestinal kanama
- Deri biyopsisinde küçük arteriol veya venüllerin duvarında nötrofillerin görülmesi

EULAR/ PreS, 2006

Palpabl purpuraya ilave olarak aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığı

- Diffüz karın ağrısı
- Herhangi bir biyopside baskın IgA birikimi
- Artrit (akut, herhangi bir eklem) veya artralji
- Renal tutulum (hematüri ve/ veya proteinüri)

2.7.LABORATUAR BULGULARI

HSP için spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Laboratuvar incelemelerinin amacı komplikasyonları belirlemek veya diğer hastalıkları dışlamaktır.

Birinci basamak laboratuvar incelemeleri tam kan sayımı, renal fonksiyon testleri (kan üre azotu, kreatinin, tam idrar tetkiki, elektrolitler), koagülasyon profili, karaciğer fonksiyon testleri, dışkıda gizli kan analizlerini içermelidir (10, 69, 70). Trombosit sayısı ve koagülasyon profili, tabloyu kanama diyatezinden ayırt etmek için yapılmalıdır. Ayrıca gastrointestinal sistemde kanama riski nedeniyle hasta anemi açısından değerlendirilmelidir. Elektrolit dengesizliği belirgin gastrointestinal tutulum olan hastalarda meydana gelebilir. İdrar incelemesinde en sık görülen bulgu mikroskopik hematüri ve proteinürüdür (10, 69). Ayrıca idrar tetkikinde eritrosit silendirleri görülebilir. HSP'nin uzun dönemdeki en önemli komplikasyonu böbrek yetmezliği olduğu için hasta belirli aralıklarla renal tutulum açısından takip edilmelidir (*Tablo 3*) (43).

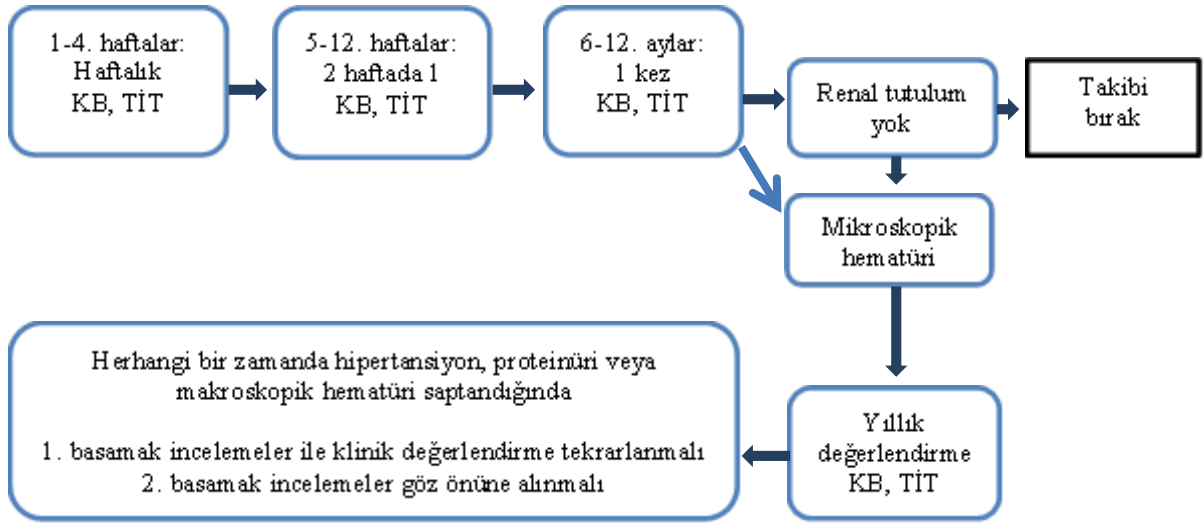
HSP'de lökositoz, eozinofili, azotemi, serum IgA düzeylerinde yükselme, hematüri, proteinüri, anormal karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri görülebilir (70). Trombositoz şiddetli hastalık ile ilişkili olabilir. Endotelyal hasara sekonder koagülasyon sisteminde aktivasyon meydana gelebilir. D- dimer konsantrasyonları ve von Willebrand faktör antijeni yüksek ve Faktör 13 aktivitesi azalmış olabilir (71). Ancak koagülasyon zamanları genellikle normaldir.

Spesifik enfeksiyonlar ya da progresif renal hastalık düşündüren klinik göstergelerin varlığında kan kültürü, ASO titreleri, akciğer grafisi, renal biyopsi ve diğer enfeksiyon ajanlarına yönelik testlere ihtiyaç duyulabilir (10, 72).

Eğer tanı şüpheli ise **ikinci basamak laboratuvar incelemeleri**; anti-nükleer antikor (ANA), çift sarmallı DNA (dsDNA), anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) içeren otoimmün profil, immünglobulinler, kompleman 3 (C3) ve kompleman 4 (C4) seviyelerine bakılmalıdır. Otoimmün profil, sistemik lupus eritematozus (SLE) veya ANCA pozitif vaskülitleri ayırt etmek için önerilmektedir. C3 ve C4 seviyeleri HSP'li hastalarda genellikle normal olmasına rağmen az sayıda hastada düşük olarak bildirilmiştir. HSP'li hastalarda immünglobulin G (IgG) ve immünglobulin M (IgM) seviyeleri genellikle normal iken IgA seviyeleri artmış olabilir. IgA RF yaklaşık %50 hastada pozitifdir (10, 69, 70).

Görüntüleme çalışmaları HSP değerlendirilmesinde rutin olarak gerekmemektedir. Gastrointestinal kanamayı değerlendirmek amacıyla endoskopi, lokalize hemoraji varlığında arteriografi yapılabilir. Gastrointestinal kanalda perforasyon şüphesi varlığında düz batın grafisinde hava-sıvı seviyelerinin değerlendirilmesi yardımcı olabilir. Karın ağrısını değerlendirmek amacıyla ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi kullanılabilir (73, 74). Batın ultrasonografisi genellikle kalınlaşmış barsak duvarını, azalmış peristaltizmi ve dilate barsak anslarını gösterir. Ultrasonografi ile barsak tutulumu ve invajinasyon, barsak perforasyonu gibi komplikasyonlar non-invazif olarak teşhis edilebilir. İntusepsiyon şüphesi olduğunda ise baryumlu enema tanı koymak ve tedavi etmek amacıyla kullanılabilir (25). Üriner sistem ultrasonografisi ile böbrek yetmezliği bulguları (parlak yankılı böbrekler, hidronefroz) değerlendirilebilir.

Tablo 3. HSP'li hastalarda renal tutulum açısından takip algoritması



Nefrolog ile iletişim

- Hipertansiyon
- Makroskopik hematüri- 5 gün
- Nefrotik sendrom: İP/ K> 250mg/mmol; albümin< 25 g/l; ödem
- Akut nefritik sendrom: hematüri/ proteinüri /ödem, hipertansiyon/ oligüri veya
- Persistan proteinüri:
İP/ K> 250mg/mmol, 4 hafta
İP/ K> 100mg/mmol, 3 ay
İP/ K> 50mg/mmol, 6 ay

Renal biyopsi endikasyonları:

1. Akut nefritik sendrom /akut böbrek yetmezliği
2. Nefrotik sendrom /nefrotik sınırdaki proteinüri (4-6 hf)

KB: Kan basıncı
TİT: Tam idrar tetkiki
İP/K: İdrar proteini/ kreatinin

2.8.HİSTOPATOLOJİ

HSP küçük damarların (arterioller, venüller, kapillerler) lökositoklastik ve nekrotizan vaskülitidir. Deri biyopsilerinde, dağınık yerleşimli nükleer debris (lökositoklazi), hemoraji ve fibrin depozitleri ile nekrotik damar duvarlarında nötrofil infiltrasyonu saptanır. Kapiller ve venüllerin içinde trombosit trombüsleri gözlenir (65, 75).

Deri biyopsisinin direkt immün floresan (DIF) incelemesinde perivasküler IgA birikimi görülür. IgA dışında IgM, IgG, C3, properdin ve fibrinojen birikimi de eşlik edebilir. Birikim çoğunlukla purpurik alanlarda saptanacağı gibi etkilenmeyen alanlarda da bulunabilir (65, 75).

Böbrek biyopsisi endikasyonları akut nefritik sendrom/ akut renal yetmezlik veya nefrotik sendrom/ 4-6 hafta süreyle nefrotik sınırdaki proteinüridir (İP/ K >250mg/mmol) (43). Böbrek biyopsilerinin histopatolojik incelemesi IgA nefropatisine benzerdir. Fokal ve segmental proliferatif glomerulonefrit saptanır. Ekstrakapiller hücrelerin proliferasyonu kresent oluşumu ile sonuçlanabilir. Epitelyal kresent oluşumu, belirgin inflamatuvar hasarı gösterir. Histolojik bulgular “*International Study for Kidney Disease in Children (ISKDC)*” sınıflandırması ile derecelendirilmiştir(**Tablo 4**) (43, 76).

Böbreğin DIF incelemesinde genellikle mezengiyal IgA ile IgG, C3 ve fibrin birikimi saptanır.

Ayrıca intestinal mukoza ve eklemlerde DIF ile IgA, IgM ve C3 depozitleri saptanabilir.

Tablo 4. Çocuklarda Uluslararası Böbrek Hastalıkları Çalışması	
ISKDC evresi	Patolojik bulgular
I	Minimal değişiklikler
II	Mezengial proliferasyon
IIIA	Fokal proliferasyon veya skleroz, %50> kresentler
IIIB	Diffüz proliferasyon veya skleroz, %50> kresentler
IVA	Fokal proliferasyon veya skleroz, %50-70 kresentler
IVB	Diffüz proliferasyon veya skleroz, %50-75 kresentler
VA	Fokal proliferasyon veya skleroz, %75< kresentler
VB	Diffüz proliferasyon veya skleroz, %75< kresentler
VI	Membranoproliferatif glomerulonefrit

2.9.AYIRICI TANI

HSP tanısı tipik döküntüsü olan palpabl purpuralar görüldüğünde akla gelir. Ancak hemorajik hastalıklar (idyopatik trombositopenik purpura), enfeksiyonlar (meningokoksemi, gonokoksemi, enfektif endokardit, benekli ateşler), ilaç reaksiyonları ve diğer vaskülitlerde de purpuralar görüldüğü için bu hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu amaçla öykü, trombosit sayısı, kanama ve pıhtılaşma testleri, akut faz reaktanları ve kültür çalışmaları tanıda yardımcıdır. Ayırıcı tanıya giren vaskülitler arasında mikroskopik poliarterit, Wegener granulomatozus, izole kutanöz lökositoklastik vaskülit, poliarteritis nodoza, akut infantil hemorajik ödem, ürtikeryan vaskülit bulunur. Atipik döküntü ve artrit varlığında sistemik lupus eritematozus (SLE) ayırıcı tanıya girer. ANA SLE'de, sitoplazmik ANCA Wegener granulomatozusda, perinükleer ANCA poliarteritis nodozada pozitifdir. HSP'de bu romatolojik belirteçler negatiftir. Serum C3 düzeyi normal, damar duvarında ve mezengiumda IgA depolanması varsa HSP; serum C3 düzeyi düşük, damar duvarında ve mezengiumda IgG ve C1q depolanması varsa SLE düşünülür (77, 78, 79).

Başlangıçta artrit ile gelen hastaların ayırıcı tanısında da romatizmal ateş ve juvenil romatoid artrit akla getirilmelidir (77, 78, 79).

Gastrointestinal sistem bulgularının varlığında akut batın tablosuna neden olabilecek durumlar, bakteriyel enterokolitler, inflamatuvar barsak hastalıkları ve maligniteler ayırıcı tanıda bulunmalıdır (77, 78, 79).

2.10.TEDAVİ

HSP çocukların %94'ü, erişkinlerin ise %89'unda kendiliğinden iyileşebilen bir hastalık olduğu için semptomatik tedavi genellikle yeterlidir (41). Yatak istirahati ve etkilenen ekstremitelerin elevasyonu purpuraları önlemeye yardımcıdır. Çeşitli ilaç tedavileri semptomlarda hızlı düzelme yanısıra renal hastalık veya ciddi organ tutulumunda uzun dönemde anlamlı bir etkiye sahip olabilirler (80). **Tablo 5**'de tedavi seçenekleri ve endikasyonları özetlenmiştir (32, 80).

Asetaminofen veya **non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ)** yüksek ateş ve eklem semptomlarının iyileştirilmesinde kullanılmaktadır (41). Ancak NSAİ'ler gastrointestinal semptomları şiddetlendirebilir ve renal tutulum varlığında kullanılmamalıdır.

Şiddetli kaşıntı varlığında ve anjionörotik ödem gelişen hastalarda **antihistaminik ilaçlar** kullanılabilir.

Sistemik kortikosteroidler şiddetli döküntü, ödem, renal tutulum, skrotal tutulum, testiküler tutulum ve şiddetli kolik tarzda karın ağrısında kullanılabilir. Genellikle prednizon veya metilprednizolon 1-2 hafta boyunca 1-2mg/kg/gün olacak şekilde kullanılır, sonraki 1-2 hafta içinde doz düşülerek kesilir (41).

Şiddetli komplikasyonlar veya relapsları önlemede kortikosteroidlerin etkinliği tartışmalıdır. Çift kör randomize bir çalışmada erken steroid tedavisinin çocuklarda karın ağrısı ve eklem ağrısı şiddetini azalttığı gösterilmiştir (79). Kırk hastadan oluşan bir başka çalışmada ise, HSP'de erken başlanan prednizon tedavisi 1 yıl takipte, renal tutulum veya akut gastrointestinal semptomlar üzerinde etkili bulunmamıştır (80). Prospektif bir çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında prednizolonun eklem ağrısı şiddetini azalttığı bildirilmiştir (79).

Steroidler gastrointestinal kanama veya intüepsiyon gibi major komplikasyonların tedavisinde de kullanılmaktadır (81). Ancak tedavi öncesi steroidler tarafından şiddetlenen gastrointestinal komplikasyonlar dışlanmalıdır. Steroidlerin gastrointestinal sisteme zararlı etkilerini önlemek amacıyla antiasitler, H2 reseptör antagonistleri veya mukoza koruyucular beraber kullanılmalıdır. Protein kaybettiren enteropati ile ilişkili şiddetli gastrointestinal hastalıkta, İV metilprednizonu takiben oral prednizolon tedavisi ve diyet etkili bulunmuştur. NSAİ'lerin gastrointestinal hemoraji yan etkisini dikkate alarak, HSP'de steroidler NSAİ ile kombine edilmemelidir.

Nefritik veya nefrotik sendrom öyküsü olanların %19.5'inde uzun dönemde renal yetmezlik meydana gelmektedir (56). Renal hastalık gelişimi için diğer risk faktörleri ileri yaş, karın ağrısı ve persistan purpurayı içermektedir (82). HSP nefritinin tedavisi tartışmalıdır. Başlangıçta nefropati belirtisi olmayan HSP'li 164 çocuktan oluşan bir çalışmada, hastalar 2 hafta boyunca steroid tedavisi alanlar ve steroid tedavisi almayanlar şeklinde randomize edilerek takip edilmiştir. Altı hafta boyunca steroidle tedavi edilen grubun hiçbirinde nefropati gelişmezken, tedavi edilmeyen grubun %11.9'unda nefropati gelişimi bildirilmiştir (83). İki grup arasındaki fark steroidin yararlı etkileri açısından oldukça anlamlıdır. Aksine *Saulsbury* nefritin önlenmesinde steroidin faydalı olmadığını bildirmiştir (84). Bu çalışmada steroid karın ağrısı olan ve renal hastalık gelişimi için yüksek riskli hastalarda kullanılmıştır. Prospektif bir çalışmada, 353 hasta 2 hafta prednizolon veya plasebo alanlar olmak üzere randomize edilmiş ve bu çalışmanın ön sonuçlarına göre, 1 yıl içinde renal hastalığın önlenmesinde erken başlanan steroid herhangi bir fayda sağlamamıştır (85).

Kortikosteroidlerin hastalık relaps riskini arttırdığına dair çalışmalar da bulunmaktadır (10). Ancak şiddetli hastalığı olanların daha sık kortikosteroidlerle tedavi edildiği ve relaps için major risk faktörüne sahip olduğu unutulmamalıdır.

Yüksek doz parenteral pulse kortikosteroidler nefrotik sınırdaki proteinüri ve mezenterik vaskülitte endikedir (32, 79). Birkaç çalışmada nefritte tam remisyona sağlayan çeşitli protokollerde pulse dozları 500mg ile 1 gr arasında değişmektedir (86).

İmmüsupresif ilaçlar (siklofosfamid, azatiopurin, siklosporin A, mikofenolat mofetil, metotreksat) steroidden yarar göremeyen hastalarda, yüksek doz IV steroidler ile kombine olarak önerilmektedir. Bu uygulama genellikle hızlı progresif glomerulonefrit, akciğer ve beyin hemorajik tutulumunda önerilmektedir (32, 79, 87). Şiddetli proteinürik ISKDC evre 3 veya 4 olan 9 hastadan oluşan bir çalışmada oral prednizolon ve siklofosfamid tedavisi ile tüm hastalarda iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (88). *Foster* de anlamlı proteinüri veya nefrotik sendromu olan hastalarda steroid ve azatiopurinin fayda sağladığını göstermiştir (89). Siklosporin A retrospektif bir çalışmada HSP'de etkili bulunmuştur (90). Kronik karın ağrısı olan hastalarda metotreksat steroidden koruyucu ajan olarak kullanılmıştır (87). Mikofenolat mofetil de cevapsız ve rekürren karın ağrısı için kullanılmıştır (91). Ancak mikofenolat mofetilin potansiyel gastrointestinal yan etkileri hesaba katılmalıdır.

Plazmaferez veya yüksek doz intravenöz immünglobulin (İVİG), renal fonksiyonda kötüleşme, steroid ve immüsupresif ilaçlara dirençli akciğer ve beyin hemorajilerinde

önerilmektedir (92). Olgu çalışmalarında, plazmaferez gastrointestinal tutulumun iyileştirilmesinde etkili bulunmuştur. *Rostoker ve arkadaşları*, HSP'li 2 hastada İVİG tedavisini kullanmış ve tedavi boyunca ekstrarenal semptomlarda iyileşme, proteinüri seviyesinde azalma saptamıştır (93). *Hattori ve arkadaşları* 9 şiddetli HSP nefriti hastasında plazmaferezi kullanmış ve 6'sı (%67) 5,4 yıllık takipte iyi bir gidiş sergilemiştir (94).

Bakteriyostatik bir sülfonamid olan **dapsonun** tedaviye yardımcı olduğu olgu bildirimleri bulunmaktadır (95, 96). Dapson özellikle deri hastalığı için steroidden koruyucu ajan olarak fayda sağlamaktadır. **Kolşisin** kronik deri ve eklem hastalığı için kullanılmaktadır. Dapson veya kolşisinin kronik HSP'de yararlı olduğunu gösteren bazı olgu bildirimleri mevcuttur (32, 97). Ancak bu ajanların hiçbiri randomize, plasebo kontrollü çalışmalarla test edilmemiştir.

Şiddetli HSP nefropati ve IgA nefropati tedavisi hakkında, tek merkezli retrospektif bir araştırmada, steroid, siklofosfamid, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerlerinden oluşan çeşitli kombinasyonlar hastaların %54 ünde iyi bir seyir sağlamıştır (98). **ACE inhibitörlerinin**, IgA nefropatide proteinüriyi azaltma ve renal yetmezliğin yavaş ilerlemesinde etkinliği gösterilmiştir (99). HSP nefriti ile benzer histopatolojiler nedeniyle ACE inhibitörleri, dirençli proteinüri ve HSP'ye sekonder hipertansiyonun ilk basamak tedavisinde düşünülmelidir (99). Ancak uzun dönemde herhangi koruyucu etki kanıtlanmamış olup yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

HSP'li hastalarda Faktör 13 düzeyinin düşük bulunması ve bu durumun gastrointestinal semptomlarla korelasyonunun saptanmasından **Faktör 13 replasmanı** adjuvan tedavi olarak önerilmektedir (21). Şiddetli HSP nefritinde, trombotik olayların varlığında ve antikardiolipin ve antiposfolipid antikor pozitifliğinde antikoagülanlar ve antitrombotikler kullanılabilir.

HSP nefritine bağlı akut böbrek yetersizliği geliştiğinde **periton diyalizi** veya **hemodiyaliz** uygulamak gerekmektedir. Kronik renal yetersizlik oluşuktan sonra **renal transplantasyon** bir tedavi seçeneğidir. Transplante böbrekte de HSP nefritinin tekrarlanması nadiren görülebilmektedir.

Tablo 5. HSP’de Tedavi Seçenekleri

İlaç	Endikasyon
Asetaminofen, NSAİ	Hafif erüpsiyon, artrit
Kolşisin	Şiddetli veya rekürren deri hastalığı
Oral kortikosteroidler	Şiddetli erüpsiyon, kutanöz ödem, şiddetli kolik karın ağrısı, skrotal ve testiküler tutulum
Parenteral kortikosteroidler	Oral kortikosteroidlerle aynı; oral ilacı tolere edememe durumunda
Yüksek doz parenteral pulse kortikosteroid	Nefrotik sınırdaki proteinüri
Yüksek doz İV pulse kortikosteroidler ile kombine immüsupresif ilaçlar	Hızlı progresif glomerulonefrit Akciğerler ve beyin hemorajik tutulumu
Plazmaferez ve / veya IVIG	Kombinasyon tedavisine dirençli olgular Gastrointestinal sistem veya diğer organlarda masif hemoraji

2.11.PROGNOZ

HSP genellikle kendi kendini sınırlayıcı, 5 yıllık %95 survi ile iyi prognoza sahip bir hastalıktır (32, 100). Ancak hastaların 1/3'ünde ilk 6 ay içinde rekürrens görülür (40). Rekürrensler genellikle daha az semptomatik, daha kısa sürelidir (9, 32). Rekürrenslerde genellikle başlangıçta tutulan organlar tutulur (32). Akut hastalığın süresi değişmekle beraber çoğu hasta 8 haftada iyileşmektedir (9). Rekürrens renal tutulum varlığında daha yaygındır.

HSP'de prognozu belirleyen esas faktörler başlangıçtaki böbrek tutulumunun derecesi, gastrointestinal ve santral sinir sisteminde oluşan komplikasyonlar ile ilişkilidir. Kötü prognostik faktörler **Tablo 6**'da gösterilmektedir (32, 100). Son evre renal hastalık %1-5 hastada meydana gelir (101). Kalıcı renal yetmezlik normal idrar analizine sahip hastalarda gelişmemekteyken, nefritik veya nefrotik sendromlu hastaların %19.5'inde gelişmektedir (56). Renal hastalıkta geç meydana gelen kötüleşme potansiyeli nedeniyle, HSP nefriti öyküsü olan hastalar ömür boyu takip edilmelidir (56). Altı ay içinde normal idrar analizi ve kan basıncı olan hastalarda nefrit gelişme ihtimali düşük olup takip bırakılabilmektedir (**Tablo 3**) (56). HSP'de mortalite %1'in altında bildirilmiştir (9).

Tablo 6. HSP'de Kötü Prognostik Faktörler

- 8 yaş<
- Çok sayıda relaps
- Başlangıçta yüksek kreatinin değeri
- 1gr/gün'den yüksek proteinüri
- Tanı anında hematüri, anemi
- Hipertansiyon gelişimi
- Membranoproliferatif glomerulonefrit
- Ateş yüksekliği
- Dirençli purpura
- Eritrosit sedimentasyon hızında artma
- Tanı anında artmış IgA, azalmış IgM konsantrasyonu
- Düşük Faktör 13 düzeyi

3.GEREÇ VE YÖNTEM

2001-2012 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne palpabl purpura nedeniyle başvuran, dermatopatolojik incelemede hematoksilen-eosin boyama ile lökositoklastik vaskülit bulguları ve DIF incelemede damar duvarında IgA depolanması saptanan 47 olgu çalışma kapsamına alındı. Klinik dosyalarında kayıtlı olan hastalar arasından çalışmaya alınma kriterlerine uyan 27 hasta retrospektif değerlendirildi. Kalan 20 hasta ise çalışma planlandıktan sonra kliniğimize başvurmuştu. Çalışma planlandıktan sonra dahil edilen hastalarda takip süresinin minimum 3 ay olmasına dikkat edildi. Trombositopeni, koagülasyon bozukluğu, başka sistemik vaskülit veya kollajen doku hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu amaçla hastaların trombosit sayısı, koagülasyon profili (Protrombin zamanı [Ptz], Aktive parsiyel tromboplastin zamanı [Aptt], INR), otoimmün profili (ANA, anti-ENA, p-ANCA, c-ANCA, RF) yönünden değerlendirilmiş olmasına dikkat edildi.

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı alındı.

Hastalara ait epidemiyolojik veriler (yaş, cinsiyet, hastaneye başvurduğu zaman), etyolojik faktöre ait bilgiler (enfeksiyon öyküsü, ilaç kullanımı, aşı öyküsü, malignite varlığı) kaydedildi.

Palpabl purpuraların lokalizasyonu, lezyonlarda bül ve/veya nekroz varlığı değerlendirildi. Purpurik deri lezyonlarından 24 saati geçmemiş olmasına dikkat edilerek 2 adet deri biyopsisi alındı. Biyopsi örneklerinde Hematoksilen-eosin ile rutin histopatolojik inceleme ve DIF inceleme yapıldı. DIF incelemede IgA dışında IgM, IgG, C3 ve fibrinojen ile birikim özellikleri incelendi.

Hastalarda tam kan sayımı (trombosit sayısı, hemoglobin değeri, lökosit sayısı), koagülasyon profiline yönelik tetkikler (Ptz, Aptt, INR), tam idrar tetkiki, gaitada gizli kan, eritrosit sedimentasyon hızı, C-Reaktif Protein [CRP] değeri, ASO değeri, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, LDH, GGT), serum elektrolit (sodyum, klor, magnezyum, kalsiyum ve potasyum) seviyeleri, total ve direkt bilirubin değerleri, serum albumin değeri, serolojik parametreler (Hbs Ag, anti-HCV ve anti-HIV), serum C3 ve C4 düzeyleri, serum IgA, IgM ve IgG düzeyleri, otoimmün profiline yönelik testler (ANA, anti-ENA, p-ANCA, c-ANCA, RF) değerlendirildi.

Artrit ve/veya artralji varlığı eklem tutulumu olarak kabul edildi. Gastrointestinal sistem tutulumu açısından kolik tarzda karın ağrısı ve/veya kanama (gaitada gizli kan pozitifliği) ve/veya bulantı-kusma varlığı araştırıldı. Böbrek tutulumu hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan proteinüri (24 saatlik idrar örneğinde 150mg'ın üzerinde proteinüri bulunması) ve/veya mikrohematüri (santrifüje edilmiş idrar örneğinde 40'luk büyütmede 5'in üzerinde eritrosit görülmesi) veya makrohematüri ve/veya serum kreatinin değerlerinde yükselme varlığına göre tanımlandı.

Uygulanan tedaviler (topikal kortikosteroid, oral antihistaminik, NSAİ, sistemik kortikosteroid, immünsupresif ve diğer tedaviler), tedavi yanıtları, nüks varlığı, hastanede yatış mevcut ise yatış süresi ve gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Oral veya İV kortikosteroid tedavisi; yaygın ve/veya semptomatik tedaviye cevapsız deri lezyonları, renal tutulum, GIS tutulum veya komplikasyon gelişmesi durumlarında kullanıldı. Kortikosteroid tedavisi prednizolon 1-2mg/kg/gün dozunda başlandı ve yaklaşık 3-4 hafta içinde azaltılarak kesildi. İmmünsupresif tedavi şiddetli renal tutulum veya diğer sistemik tutulumda steroid-koruyucu ajan ya da steroid cevapsızlığında ilave tedavi olarak kullanıldı. Nüks, olgunun iyileşmesinden en az 2 hafta sonra yeni deri lezyonlarının görülmesi veya sistemik tutulumun oluşması olarak tanımlandı. Böbrek tutulumu saptanan hastaların takip ve tedavisi nefroloji kliniği ile konsülte edilerek düzenlendi.

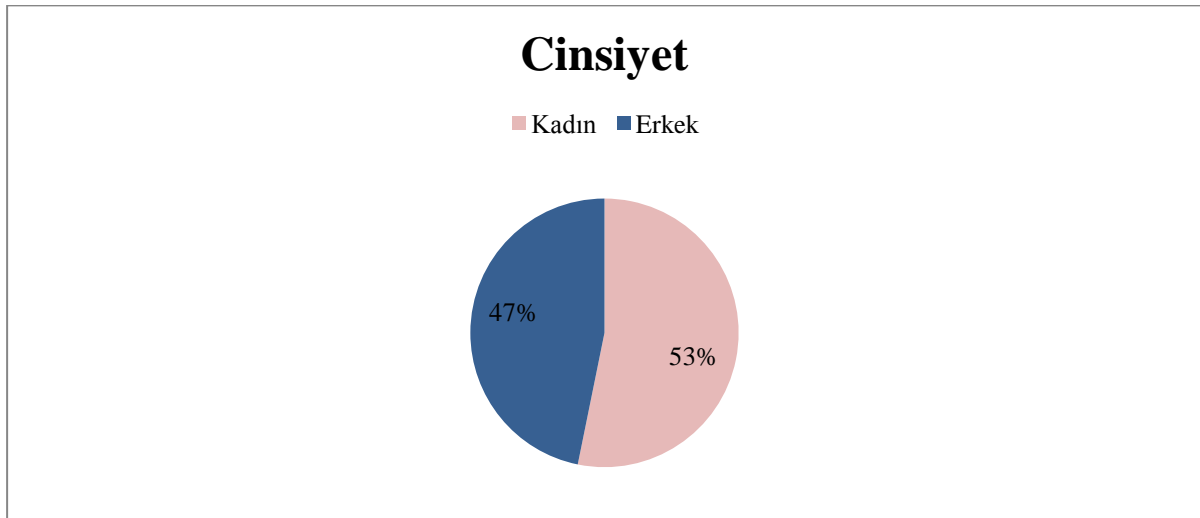
Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, mann whitney u, wilcoxon rank test, ki-kare ve fisher exact test kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Epidemiyoloji

Çalışmamıza Henoch Schonlein Purpura tanısı konulan 25'i kadın 22'si erkek olmak üzere toplam 47 hasta dahil edildi (*Grafik 1*). Yaşları 16 ile 88 arasında değişen hastaların yaş ortalaması 43 olarak bulundu. Kadın / erkek oranına baktığımızda hafif bir kadın dominansı (K: E= 1.1: 1) tespit edildi.

Grafik 1. Olguların cinsiyetlere göre dağılımı



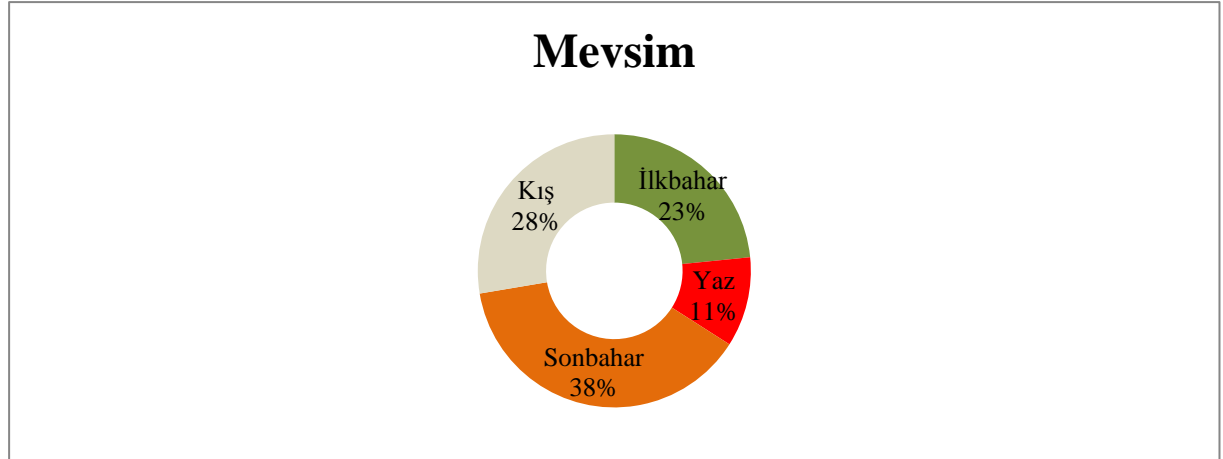
Etyolojik faktörler açısından bakıldığında 23 hastada (%48.9) herhangi bir faktör tespit edilememiş iken saptanabilen en sık faktör geçirilmiş ÜSYE (Üst solunum yolu enfeksiyonu) idi. Etyolojide ÜSYE dışında, 1 olguda HSP'den 1 ay öncesinde geçirilen akut hepatit B enfeksiyonu, 1 olguda ise HSP ile eş zamanlı Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) geçirme öyküsü bulundu. Tetikleyici olabilecek ilaçlara baktığımızda ise 2 olguda antibiyotik, 2 olguda NSAİ, 1 olguda antikoagülan ilaç (kumadin), 1 olguda antihipertansif ilaç ve 1 olguda oral kontraseptif ilaç (progesteron) kullanımı tespit edildi (*Tablo 7*).

Tablo 7. Olguların etyolojik faktörler açısından dağılımı

Enfeksiyonlar	ÜSYE	8
	Hepatit B	1
	KKKA	1
İlaçlar	Antibiyotik	2
	NSAİ	2
	Antihipertansif	1
	Antikoagulan (kumadin)	1
	Oral kontraseptif (progesteron)	1

Hastalığın mevsimsel dağılımına bakıldığında %38.3 oranında sonbahar, %27.7 oranında kış, %23.4 oranında ilkbahar ve %10.6 oranında yaz mevsiminde görüldüğü belirlenmiştir (**Grafik 2**). En sık görüldüğü ay ise ekim (%17) ayıdır.

Grafik 2. Olguların mevsimsel dağılımı



Klinik Bulgular

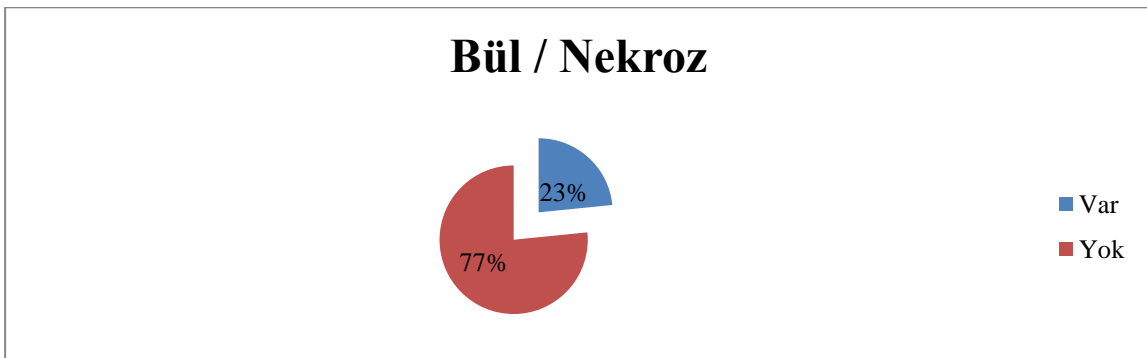
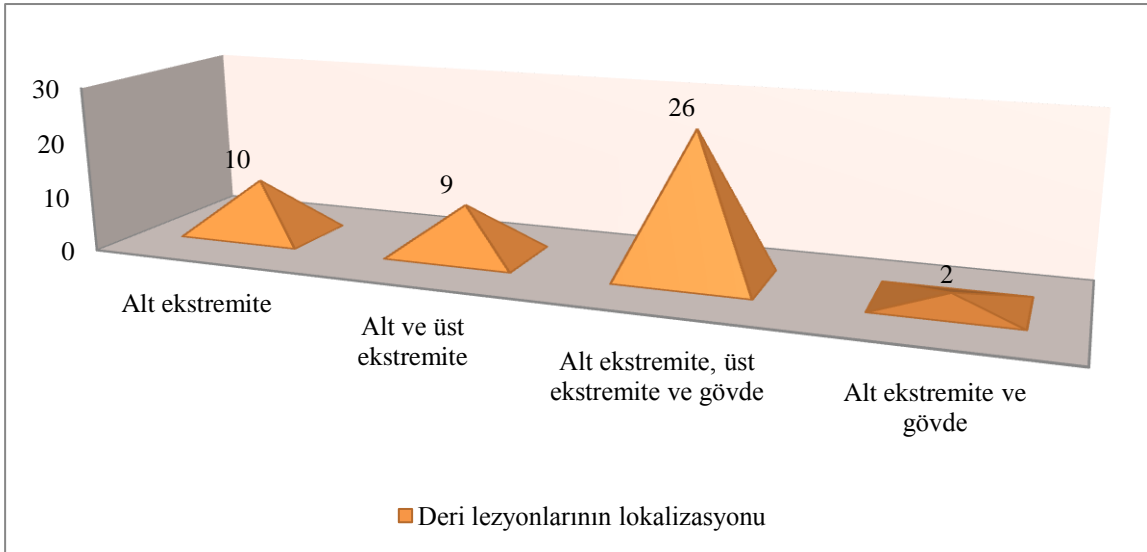
Olguların tümünde (%100) deri tutulumu, 22'sinde (%46.8) eklem tutulumu, 12'sinde (%25,5) gastrointestinal tutulum ve 20'sinde (%42.6) renal tutulum saptanmıştır.

Deri tutulumu

Olguların hepsinde palpabl purpura şeklinde deri tutulumu mevcut olup 26 (%55.3) hastada alt ekstremitte, üst ekstremitte ve gövde tutulumu, 10 (%21.3) hastada sadece alt ekstremitte tutulumu, 9 (%19.1) hastada alt ve üst ekstremitte tutulumu ve 2 (%4.3) hastada alt ekstremitte ve gövde tutulumu saptanmıştır. Deri lezyonlarında bül ve/ veya nekroz varlığı 11 (%23.4) hastada görülmüştür (**Grafik 3**).

Deri lezyonlarının lokalizasyonu (bel üstü ve bel altı) ile sistemik tutulum (eklem, gastrointestinal ve renal sistem tutulumu) ilişkisi değerlendirildiğinde; bel üstü lokalizasyon varlığında eklem tutulumunun anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Grafik 3. Deri lezyonlarının lokalizasyonu ve lezyonlarda bül / nekroz varlığı



Tablo 8' de gastrointestinal tutulum, renal tutulum ve eklem tutulumu ile deri lezyonlarında bül ve/ veya nekroz görülme sıklığı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Gastrointestinal sistem tutulumu (kanama, bulantı / kusma) ve renal tutulum (mikrohematüri, proteinüri) bulunan olguların deri lezyonlarında bül / nekroz görülme sıklığı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (**Tablo 8**).

Tablo 8. Gastrointestinal tutulum, renal tutulum ve eklem tutulumu ile deri lezyonlarında bül / nekroz görülme sıklığı arasındaki ilişki

		Bül / nekroz yok	Bül / nekroz var	Ki-kare	p
GİS Tutulumu	GİS kanama				
	Yok	35	8	6.49	<u>0.035</u>
Var	1	3			
	Bulantı / kusma				
	Yok	35	8	6.49	<u>0.035</u>
Var	1	3			
	GİS ağrı				
	Yok	28	8	0.12	0.703
Var	8	3			
Renal Tutulumu	Mikrohematüri				
	Yok	24	3	5.34	<u>0.035</u>
Var	12	8			
	Makrohematüri				
	Yok	35	9	3.34	0.132
Var	1	2			
	Proteinüri				
	Yok	31	5	7.76	<u>0.011</u>
Var	5	6			
Eklem Tutulumu	Artrit / Artralji				
	Yok	21	4	1.63	0.201
Var	15	7			

Eklem tutulumu

Artrit veya artralji şeklinde eklem tutulumu 22 (%46.8) hastada görülmüştür. Deri lezyonlarında bel üstü lokalizasyon varlığında eklem tutulumunun anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Gastrointestinal tutulum

Oniki (%25.5) olguda gastrointestinal tutulum saptanmış olup; 11 (%23.4) olguda karın ağrısı, 4 (%8.5) olguda kanama ve 4 (%8.5) olguda bulantı ve/veya kusma gözlenmiştir (**Tablo 9**). Kanama saptanan olguların 1'i hariç tümünde karın ağrısı eşlik etmiştir.

Gastrointestinal sistemde kanama ve bulantı / kusma bulunan olguların deri lezyonlarında bül / nekroz görülme sıklığı anlamlı oranda yüksekti ($p < 0.05$).

Tablo 9. Gastrointestinal sistem tutulum dağılımı

Karın ağrısı	n	%
Yok	36	76.6
Var	11	23.4
Kanama	n	%
Yok	43	91.5
Var	4	8.5
Bulantı- kusma	n	%
Yok	43	91.5
Var	4	8.5

Renal tutulum

Olguların 20'sinde (%42.6) renal tutulum saptanmış olup 20 (%42.6) olguda mikrohematüri, 3 (%6.4) olguda makrohematüri ve 11 (%23.4) olguda proteinüri olarak gözlenmiştir (**Tablo 10**). On bir (%23.4) olguda proteinüri ve hematüri birlikte görülmüştür. Olguların hiçbirinde nefrotik sınırdaki proteinüri saptanmamıştır ($>3\text{gr}/24\text{ saat}$). Altı (%12.7) hastanın kreatinin seviyesi normalin üzerinde saptanmış olup tüm hastaların ortalama kreatinin düzeyi 0.8mg/dl ($0.4-1.3$) olarak bulunmuştur.

Mikrohematüri ve proteinüri tespit edilen hastaların deri lezyonlarında bül / nekroz görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca mikrohematüri ve proteinüri saptanan olgularda gastrointestinal sistemde kanama ve bulantı / kusma eşlik etme olasılığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p = 0.035$).

Tablo 10. Renal tutulum dağılımı

Mikrohematüri	n	%
Yok	27	57.4
Var	20	42.6
Makrohematüri	n	%
Yok	44	93.6
Var	3	6.4
Proteinüri	n	%
Yok	36	76.6
Var	11	23.4

Laboratuvar bulguları

Olgulara ait tam kan sayımı, koagülasyon profiline yönelik tetkikler, tam idrar tetkiki, gaitada gizli kan, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP değeri, ASO değeri, karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolit seviyeleri, total ve direkt bilirubin değerleri, serum albumin değeri, serolojik parametreler (Hbs Ag, anti-HCV ve anti-HIV), serum C3 ve C4 düzeyleri, serum IgA, IgM ve IgG düzeyleri, otoimmün profiline yönelik testler (ANA, anti-ENA, p-ANCA, c-ANCA, RF) değerlendirildi.

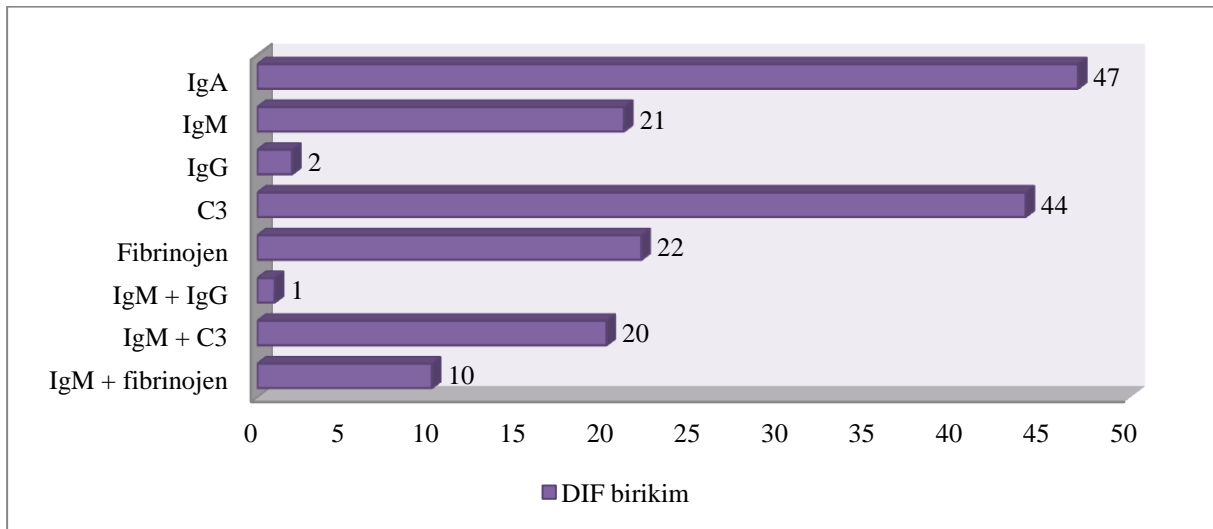
On (%21.2) hastada tanı anında lökositoz ($10300 /Ul <$) saptandı. Akut faz reaktanlarından ESH yüksekliği ($20mm/sa <$) değerlendirilen 43 olgunun 24'ünde (%55.8) ve CRP yüksekliği ($5\mu g/l <$) değerlendirilen 37 olgunun 23'ünde (%62.1) tespit edildi. ASO değeri (normal; $<200\ddot{U}$) değerlendirilen olguların (34 olgu) %44.1'inde yüksek bulundu. Hbs Ag pozitifliği 1 hastada tespit edildi. Serum C3 ve C4 düzeyleri değerlendirilen 15 hastada normal sınırlarda tespit edildi. Serum IgA seviyesi değerlendirilebilen 13 hastanın 2'sinde (%15.3) yüksek bulundu.

Tüm olguların trombosit sayısı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR, ANA, anti-ENA, p-ANCA, c-ANCA, RF değerleri normal sınırlarda bulundu.

Deri biyopsilerinin DIF incelemesi

Olguların deri biyopsilerinin DIF incelemesinde tümünde (%100) IgA, 21 (%44.7) olguda IgM, 2 (%4.3) olguda IgG, 44 (%93.6) olguda C3, 22 (%46.8) olguda fibrinojen, 1 (%2.1) olguda IgM + IgG, 20 (%42.5) olguda IgM + C3 ve 10 (%21.2) olguda IgM + fibrinojen birikimi saptandı (**Grafik 4**).

Grafik 4. Deri biyopsilerinin DIF incelemesinde birikim özellikleri



DIF incelemede IgM birikimi saptanan olgularda renal tutulum oldukça anlamlı oranda yüksekti ($p= 0.003$) (**Tablo 11**). Yine DIF incelemede IgM birikimi bulunan olguların deri lezyonlarında bül ve/veya nekroz görülmesi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p= 0.043$) (**Tablo 12**). DIF incelemede IgG, C3 ve fibrinojen birikimi bulunması veya bulunmaması ile sistemik tutulum (gastrointestinal, renal ve eklem tutulumu) arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Tablo 11. DIF incelemede IgM birikimi ile renal tutulum arasındaki ilişki ($\chi^2= 9.03$, $p= 0.003$)

	Renal tutulum yok	Renal tutulum var	Toplam
DIF IgM (-)	20	6	26
DIF IgM (+)	7	14	21
Toplam	27	20	47

Tablo 12. DIF incelemede IgM birikimi ile deri lezyonlarında bül / nekroz bulunması arasındaki ilişki ($\chi^2= 4.57$, $p= 0.043$)

	Bül / nekroz yok	Bül / nekroz var	Toplam
DIF IgM (-)	23	3	26
DIF IgM (+)	13	8	21
Toplam	36	11	47

Tedavi, Nüks ve Komplikasyon

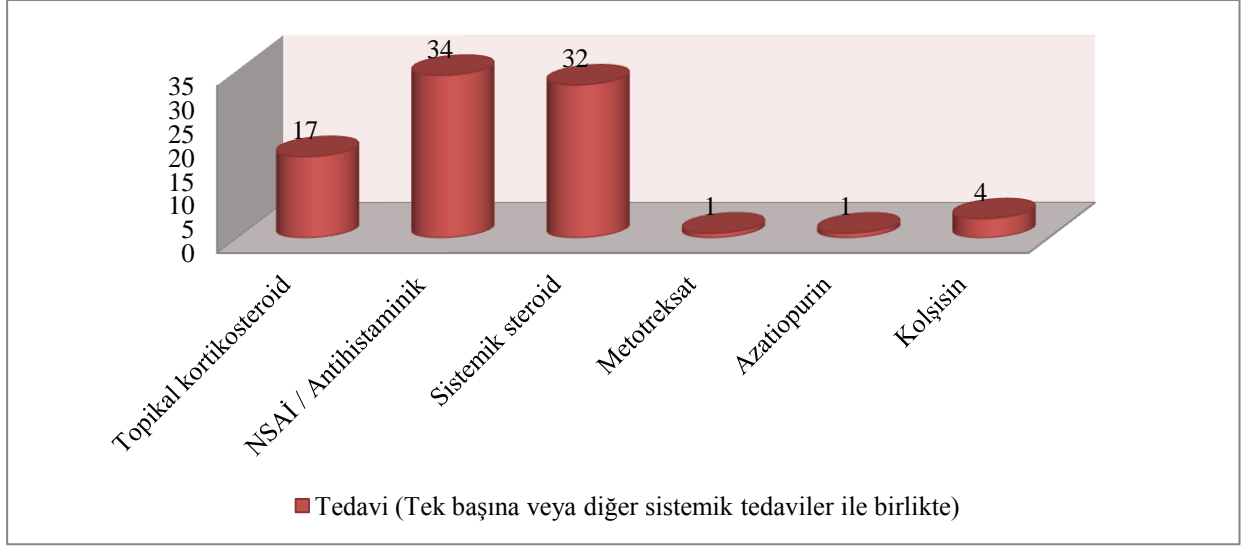
Tek başına veya diğer sistemik tedaviler ile birlikte, 17 (%36.2) hasta topikal kortikosteroid, 34 (%72.3) hasta NSAİ ve/ veya antihistaminik ve 32 hasta (%68) sistemik kortikosteroid ile tedavi edildi. Bir (%2.1) hasta sistemik steroide ek olarak metotreksat, 1 hasta (%2.1) sistemik steroide ek olarak azatiopurin ve 4 (%8.5) hasta sadece kolşisin ile tedavi edildi (*Grafik 5*).

Hastaların 21'inde (%45.7) nüks görüldü. Nüks görülen olguların 9'unda renal tutulum, 7'sinde gastrointestinal tutulum ve 11'inde eklem tutulumu mevcuttu. Hastalarda eklem tutulumu, gastrointestinal tutulum ve renal tutulum ile nüks görülmesi açısından anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0.05$).

Bir (%2.1) hastada epilepsi ve pankreatit şeklinde komplikasyonlar görüldü. Bu hastaya epilepsiye yönelik olarak antikonvülzan tedavi başlandı, pankreatit ise sıvı-elektrolit düzenlenmesi ve Henoch Schönlein Purpura'nın tedavisi ile birlikte geriledi. Bir (%2.1) hastada ise yine hastalığın seyri sırasında periferik nöropati şeklinde komplikasyon görüldü.

Hastaların ortalama hastanede kalış süresi 17 (0-48) gün idi. DIF incelemede IgM birikimi olan olguların hastanede ortalama kalış süresi 13.5 (0-48) gün, birikim olmayanların ise 19 (0-38) gün olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Grafik 5. Olguların tedavi dağılımı



5.TARTIŞMA- SONUÇ

Henoch-Schönlein Purpura (HSP) akut başlangıçlı genellikle simetrik olarak alt ekstremitelerde yerleşen palpabl purpuralar, artralji ve karın ağrısı ile karakterize, immün kompleks ilişkili ve sistemik tutulumun eşlik edebildiği bir lökositoklastik vaskülitir. Deri biyopsilerinin DIF incelemesinde esas olarak perivasküler IgA birikimi görülür. IgA dışında IgM, IgG, C3, properdin ve fibrinojen birikimi de bulunabilir.

Bu çalışmaya kliniği, rutin histopatolojik değerlendirmesi ve DIF tetkiki HSP ile uyumlu 47 hasta alındı. Çalışmamızda olguların yaş ortalaması 43 (16-88) bulundu. Kadın / erkek oranına baktığımızda hafif bir kadın baskınlığı (K: E= 1.1: 1) tespit edildi. Literatüre bakıldığında HSP'li olguların %90'dan çoğunu 10 yaşından küçük çocukların oluşturduğu görülmektedir (3, 4, 5). Bizim çalışma grubumuz kliniğimizde takip edilen erişkin hastalardan oluştuğu ve çocuk kliniğinde takip edilen 14 yaş altı hastaları kapsamadığı için çocuk yaş grubu ile ilgili bulguları içermemektedir. Literatürde erişkinlerde HSP görülme yaşı bizim bulduğumuz sonuca yakın olarak ortalama 50 olarak bildirilmiştir. Yine erişkinde her iki cinsiyet eşit sıklıkta tutulmaktadır (6, 7). Bizim çalışmamızda da benzer bir sonuç (K: E= 1.1: 1) elde edilmiştir.

HSP en sık sonbahar, kış ve ilkbahar mevsimlerinde görülmektedir (3, 9, 11). Bu da enfeksiyöz bir tetikleyicinin rolü olduğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde hastalık en sık sonbahar mevsiminde (%38.3) ve en az yaz mevsiminde (%10.6) görülmüştür. En sık görüldüğü ay ise ekim ayı (%17) olmuştur.

Çalışmamızda saptanabilen en sık etyolojik faktör ÜSYE'dir. ASO değeri olguların %44.1'inde yüksek bulunmuştur. Literatüre baktığımızda benzer şekilde ASO değeri hastaların %20-50'sinde yüksektir (4). Etiyolojiye yönelik bir çalışmada HSP'li hastalarda grup A β hemolitik streptokoklar %36 oranında boğaz kültüründe üretilmiş olup en sık görülen tetikleyici mikroorganizma olarak bildirilmiştir (102).

Çalışmamızda 11 (%23.4) hastanın deri lezyonlarında bül ve/ veya nekroz saptanmıştır. Literatürde erişkinlerde büllöz HSP %16-60 arasında değişen sıklıkta, çocuk olguların ise %2'sinden azında bildirilmiştir (103). Çeşitli çalışmalarda hemorajik büllöz HSP'li hastalarda renal, gastrointestinal ve eklem tutulumunun daha sık saptandığı bildirilmiştir (104, 105, 106, 107, 108, 109). Bizim çalışmamızda da gastrointestinal sistemde kanama, bulantı / kusma, mikrohematüri ve proteinüri bulunan olgularda deri lezyonlarında bül /

nekroz görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Artralji veya artrit şeklindeki eklem tutulumu 22 (%46.8) hastada görülmüştür. Artrit HSP’de en sık görülen ikinci klinik tablodur. Literatüre göre olguların ortalama %82’sinde eklem tutulumu ortaya çıkmaktadır (9, 10).

HSP’de gastrointestinal sistem tutulumu %50-75 oranında ortaya çıkmakta olup en sık görülen semptom kolik tarzda karın ağrısıdır (9, 10, 44). Bizim çalışmamızda 12 (%25.5) olguda gastrointestinal tutulum saptanmış olup; 11 (%23.4) olguda karın ağrısı, 4 (%8.5) olguda kanama ve 4 (%8.5) olguda bulantı ve/ veya kusma gözlenmiştir. Kanama 1 olgu dışında karın ağrısı bulunan olgularda saptanmıştır. *Saulsbury ve Trapani* GIS kanamanın sadece karın ağrısı bulunan olgularda görüldüğünü bildirmiştir (9, 10).

Uzun dönemdeki en önemli komplikasyon ise renal hastalık olup, renal tutulum HSP’nin morbidite ve mortalitesini belirlemede en önemli prognostik faktördür (9, 53, 54). Erişkinlerde renal tutulum daha sık olup, hastalığın seyri de daha kötüdür (13, 14, 15, 16).

Çalışmamızda 20 olguda (%42.6) renal tutulum saptanmış olup 20 (%42.6) olguda mikrohematüri, 3 (%6.4) olguda makrohematüri ve 11 (%23.4) olguda proteinüri şeklinde gözlenmiştir. On bir (%23.4) olguda hematüri ve proteinüri (nefrotik sınırdan olmayan) birlikte görülmüştür. Literatürde renal tutulum %20-60 oranında bildirilmiştir (9, 10, 51, 52, 53, 54). En sık görülen renal bulgu ise bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi mikroskopik hematüri olarak bildirilmiştir (9, 10). Renal hastalık döküntüden önce görülebilen karın ağrısı veya artrit aksine geç dönemde (%75-80 olguda ilk 4 haftada, %97-100 olguda ise 3 ay içinde) ortaya çıkabilen bir sekeldir (9, 53, 54). Az sayıda olguda ise hastalığın başlangıcından yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Akut nefrit, nefrotik sendrom veya renal yetmezlik gibi şiddetli renal hastalık insidansı %5-7 olarak bildirilmektedir (51, 52).

HSP’de renal tutulum ile ilgili literatürde deri lezyonlarının DIF incelemesinde IgM birikimini araştıran ikisi erişkin biri çocuk olguları kapsayan 3 dikkat çekici çalışma bulunmaktadır. *Takeuchi ve arkadaşları* tarafından yapılan çalışmada HSP tanılı 25 erişkin hastanın kayıtları retrospektif olarak gözden geçirilmiş ve palpabl purpuraların DIF incelemesinde IgM birikimi ile renal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0.022$) (110). *Poterucha ve arkadaşları* tarafından yapılan erişkin olguları içeren diğer çalışmada ise HSP tanılı 87 hastanın kayıtları gözden geçirilmiş ve deri biyopsilerinin DIF incelemesinde IgM birikiminin renal veya herhangi bir sistemik tutulum

ile ilişkili olmadığı ancak DIF incelemede fibrinojen birikimi bulunmamasının renal tutulum varlığı ile korele olduğu bildirilmiştir (111). Diğer çalışma *Tirado-Sánchez ve arkadaşları* tarafından yapılmış ve HSP tanılı 34 çocuk hastanın medikal kayıtları gözden geçirilmiştir (112). Bu çalışmada da DIF incelemede IgM birikimi ile renal tutulum arasında pozitif bir korelasyon bulunamamıştır.

Bu çalışmaların ışığında esas amacımız HSP'li hasta grubumuzda renal hastalık ve deri DIF bulgularının ilişkisini araştırmaktır. Ayrıca DIF incelemede IgM birikimi olan hastalarda diğer sistem tutulumlarının (deri, eklem, gastrointestinal) varlığı da araştırıldı.

Bu çalışma sonunda DIF incelemede IgM birikimi saptanan olgularda renal tutulum oldukça anlamlı oranda yüksek bulundu ($p= 0.003$). Yine DIF incelemede IgM birikimi bulunan olguların deri lezyonlarında bül ve/veya nekroz görülmesi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p= 0.043$).

HSP'de laboratuvar tetkiklerinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda lökositoz, akut faz reaktanlarında yükselme, serum IgA düzeylerinde yükseklik bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da 10 (%21.2) olguda lökositoz, 24 (%55.8) olguda ESR yüksekliği ve 23 (%62.1) olguda CRP yüksekliği görülmüştür. Serum IgA seviyesi değerlendirilebilen 13 hastanın 2'sinde (%15.3) yüksek bulunmuştur. *Fretzayas ve ark.* tarafından yapılan bir çalışmada çocuk HSP'li olgularda IgA yüksekliği %72.5 oranında görülmüş ve %32 oranında renal tutulumla birliktelik gösterilmiştir (113). Bizim grubumuzda serum IgA seviyesi olguların çoğunda bakılmadığı için IgA seviyesi ve sistem tutulumu ilişkisi değerlendirilmedi. Türkiye'den *İşlek ve arkadaşlarının* çalışmasında HSP'li hastalarda %8 oranında C3 düşüklüğü saptanmış, renal tutulum şiddeti ile herhangi bir ilişki bulunmamıştır (114). Çalışmamızda az sayıda olgunun serum kompleman seviyelerine bakılabildiği için kompleman seviyeleri ile sistem tutulumu ilişkisi değerlendirilmedi.

Çalışmamızda 17 yaşında bir olguda HSP seyri sırasında akut pankreatit şeklinde bir komplikasyon ortaya çıktı. HSP'nin bir bulgusu olarak pankreatit ilk kez *Toskin* tarafından 20 yaşında bir erkek hastada tanımlanmıştır (115). Daha sonra da çocuk ve erişkin HSP'li olgularda az sayıda pankreatit bildiri yapılmıştır (116, 117, 118). Akut pankreatit erişkin yaştaki olgularda daha sık bildirilmiştir. HSP'de pankreatik tutulum genellikle kendi kendini sınırlandırıcı ve benin karakterlidir. Bizim olgumuzda da pankreatit seyri hafif olup sıvı-elektrolit düzenlenmesi ve HSP'ye yönelik tedavi sonrası kendiliğinden gerilemiştir.

Çalışmamızda 2 (%4.2) hastada epilepsi ve ulnar nöropati şeklinde nörolojik tutulum görüldü. HSP’de nörolojik semptomların %2 oranında görüldüğü bildirilmektedir (57). *Garzoni ve ark.* tarafından 1969 ve 2009 yılları arasında yapılan nörolojik tutulumlu HSP olgularının değerlendirildiği araştırmada azalan sıklıkta bilinç değişikliği, konvülsiyonlar, fokal nörolojik defisitler, görsel anormallikler ve sözel güçsüzlük bildirilmiştir (59). Bu araştırmaya göre klinikle ilişkili nörolojik hastalık oldukça nadirdir ve genellikle şiddetli renal hastalığı olan veya nadir özelliklere sahip olan olgularda görülmektedir. Bizim epilepsi görülen olgumuzda da gastrointestinal tutulum eşlik etmekteydi ve yine bir komplikasyon olarak akut pankreatit ortaya çıkmıştı. Ancak ulnar nöropati görülen olgumuzda renal veya gastrointestinal sistem tutulumu saptanmamıştı. Nörolojik tutulum görülen her iki olgu sistemik kortikosteroid ile tedavi edildi.

HSP genellikle kendi kendini sınırlayıcı bir hastalık olup semptomatik tedavi genellikle yeterlidir. Sistemik kortikosteroidler şiddetli erüpsiyon, kutanöz ödem, şiddetli kolik karın ağrısı ve testiküler tutulum varlığında kullanılabilir ancak komplikasyonlar veya relapsları önlemede kortikosteroidlerin etkinliği halen tartışmalıdır. Hızlı progresif glomerülonefrit, gastrointestinal sistem veya diğer organlarda hemorajik tutulum varlığında siklofosfamid, azatiopurin, siklosporin A, mikofenolat mofetil, metotreksat gibi immünsupresif ajanlar, plazmaferez ve yüksek doz İVİG diğer tedavi seçenekleridir (32). Renal hastalık veya ciddi organ tutulumunda verilen tedaviler uzun dönemde anlamlı bir etkiye sahiptir (79, 88). Çalışmamızda 17 (%36.2) hasta topikal kortikosteroid (tek başına veya diğer sistemik tedaviler ile birlikte), 34 (%72.3) hasta NSAİ ve/ veya antihistaminik, 31 hasta (%66) sistemik kortikosteroid, 1 (%2.1) hasta sistemik kortikosteroid yanında metotreksat, 1 (%2.1) hasta sistemik kortikosteroid yanında azatiopurin, 4 (%8.5) hasta kolşisin, 1 (%2.1) hasta tetrakosaktid ile tedavi edildi. Bizim çalışmamızda sistemik kortikosteroid tedavisi dirençli yaygın deri lezyonları, renal tutulum, GIS tutulum veya komplikasyon gelişmesi durumunda immünsupresifler ise şiddetli renal tutulum veya diğer sistemik tutulumda steroid-koruyucu ajan ya da ilave tedavi ajanı olarak kullanılmıştır.

Akut hastalığın süresi değişmekle birlikte çoğu olgu 8 hafta içinde iyileşmektedir (9). Bizim olguların HSP tanısı ile ortalama hastanede kalış süresi 17 (0-48) gün idi.

HSP’de olguların 1/3’ünde ilk 6 ay içinde rekürrens görülmektedir (40). Çalışmamızda olguların %45.7’sinde nöks görüldü. *Alfredo ve ark.* tarafından yapılan 55 olgulu bir çalışmada %14.4 oranında rekürrens görülmüş olup, %7.2 oranında kronik seyir belirlenmiştir

(119).

HSP'de prognozu belirleyen esas faktörler başlangıçtaki böbrek tutulumunun derecesi, gastrointestinal ve santral sinir sisteminde oluşan komplikasyonlardır. HSP'de mortalite %1'in altında bildirilmektedir. Olgularımızın hiçbirinde HSP'ye bağlı ölüm görülmemiştir.

HSP'de renal tutulum morbidite ve mortalitenin belirlenmesinde en önemli prognostik faktördür ve renal hastalık gastrointestinal ve eklem tutulumunun aksine geç dönemde ortaya çıkabilen bir sekeldir. Böbrek tutulumunu en iyi gösteren yöntem oldukça invazif bir yöntem olan böbrek biyopsisidir ancak rutin yapılmamaktadır.

Biz bu çalışmada Henoch Schönlein Purpura tanılı olgularda başta renal tutulum olmak üzere sistem tutulumları (deri, eklem, gastrointestinal) ile deri biyopsi DIF incelemelerinin immün birikim özellikleri arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Çalışmamızda HSP'li hasta grubunda deri biyopsisi DIF incelemesinde IgM birikimi saptanan olgularda, renal tutulum ve deri lezyonlarında bül ve/veya nekroz görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Literatürde de erişkin olgulardan oluşan bir çalışmada bizim sonucumuza benzer sonuçlar elde edilmiştir (110).

Sonuç olarak, DIF incelemesinde IgM birikimi saptanan ve/veya bülöz nekrotik lezyonları olan HSP'li hastaların renal tutulum yönünden takibe alınması önerilebilir. Pratik ve az invaziv bir yöntem olan deri biyopsisi ile DIF'te IgM birikiminin araştırılması, geç dönemde ortaya çıkabilen renal tutulumun erken teşhisinde bir gösterge olabilir ve belki HSP'nin takip ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Ancak daha kesin sonuçlar için çok sayıda olgu içeren geniş hasta gruplarına ihtiyaç vardır. Ayrıca deri biyopsisi DIF incelemesine renal biyopsilerin eşlik ettiği ve bu sonuçların beraber yorumlandığı hastaların sayısının artması ve bu sonuçların bir araya getirilmesi HSP'de deri - renal tutulum ilişkisine yeni açıklamalar getirebilir.

6.KAYNAKLAR

1. Henoch E. Lectures on children's diseases. Second volume (translated from fourth edition). The New Sydenham Society, London 1889: 373-376.
2. 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.
3. Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, Fernández-Iglesias JL, Rodríguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine*. 2001; 80(5): 279-290.
4. Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med*. 2002; 69(suppl 2): SII87-SII90.
5. Gedalia A. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Rheumatol Rep*. 2004; 6(3): 195-202.
6. Tancrede-Bohin E, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, Flageul B, Morel P, Rybojad M. Schonlein-Henoch purpura in adult patients. *Arch Dermatol* 1997; 133: 438-442.
7. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum*. 1997 May; 40(5): 859-64.
8. 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 Oct 19; 360(9341): 1197-202.
9. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1999 Nov; 78(6): 395-409.
10. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, De Martino M. 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 Dec;35(3):143-53.
11. Robson WL, Leung AK. Henoch-Schönlein purpura. *Adv Pediatr*. 1994; 41: 163-94.
12. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet*. 1992 Feb 1; 339(8788): 280-2.
13. Fogazzi GB, Pasquali S, Moriggi M, Casanova S, Damilano I, Mihatsch MJ, Zucchelli P, Ponticelli C. Long-term outcome of Schönlein-Henoch nephritis in the adult. *Clin Nephrol*. 1989 Feb; 31(2): 60-6.
14. Shrestha S, Sumingan N, Tan J, Alhous H, McWilliam L, Ballardie F. Henoch Schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *QJM*. 2006 Apr; 99(4): 253-65.

15. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant.* 1997 Nov; 12(11): 2277-83.
16. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol.* 2002 May; 13(5): 1271-8.
17. Ozaltin F, Bakkaloglu A, Ozen S, Topaloglu R, Kavak U, Kalyoncu M, Besbas N. The significance of IgA class of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol.* 2004 Oct; 23(5): 426-9.
18. Lau KK, Suzuki H, Novak J, Wyatt RJ. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2010 Jan; 25(1): 19-26.
19. Hughes FJ, Wolfish NM, McLaine PN. Henoch-Schönlein syndrome and IgA nephropathy: a case report suggesting a common pathogenesis. *Pediatr Nephrol.* 1988 Oct; 2(4): 389-92.
20. Schmitt R, Carlsson F, Mörgelin M, Tati R, Lindahl G, Karpman D. Tissue deposits of IgA-binding streptococcal M proteins in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Am J Pathol.* 2010 Feb; 176(2): 608-18.
21. Wu SH, Liao PY, Yin PL, Zhang YM, Dong L. Inverse temporal changes of lipoxin A4 and leukotrienes in children with Henoch-Schönlein purpura. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009 Apr; 80(4): 177-83.
22. Amoroso A, Berrino M, Canale L, Coppo R, Cornaglia M, Guarrera S, Mazzola G, Scolari F. Immunogenetics of Henoch-Schoenlein disease. *Eur J Immunogenet.* 1997 Oct; 24(5): 323-33.
23. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. HLA-DRB1*01 association with Henoch-Schönlein purpura in patients from northwest Spain. *J Rheumatol.* 2001 Jun; 28(6): 1266-70.
24. Soylemezoglu O, Peru H, Gonen S, Cetinyurek A, Buyan N. HLA-DRB1 alleles and Henoch-Schönlein purpura: susceptibility and severity of disease. *J Rheumatol.* 2008 Jun; 35(6): 1165-8.
25. Peru H, Soylemezoglu O, Gonen S, Cetinyurek A, Bakkaloğlu SA, Buyan N, Hasanoglu E. HLA class 1 associations in Henoch Schonlein purpura: increased and decreased frequencies. *Clin Rheumatol.* 2008 Jan; 27(1): 5-10.
26. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, Garcia-Porrúa C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. HLA-B35 association with nephritis in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol.* 2002 May; 29(5): 948-9.
27. Yang YH, Wang SJ, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL. The level of IgA antibodies to

- human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF-alpha treatment in children with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol.* 2002 Nov; 130(2): 352-7.
28. Amoli MM, Calviño MC, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Interleukin 1beta gene polymorphism association with severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol.* 2004 Feb; 31(2): 295-8.
 29. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapçapur O, Sever L, Calışkan S, Tuzuner N, Mat C, Yazici H. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1997 Feb; 24(2): 323-7.
 30. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr.* 2003 Nov; 143(5): 658-61.
 31. Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Cakar N, Acar B, Kasapçapur O, Ugüten D, Soy D, Kara N, Uncu N, Arisoy N, Ekim M. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol.* 2008 Dec; 35(12): 2427-9.
 32. Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol.* 2008; 9(2): 71-92.
 33. Gairdner D. The Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura). *Q J Med.* 1948 Apr; 17(66): 95-122.
 34. Ercan G, Kasapçapur O, Akdenizli E, Arisoy N. The role of streptococcal infection in Henoch-Schönlein purpura. *J Trop Pediatr.* 2004 Jun; 50(3): 187-8.
 35. Finkel TH, Török TJ, Ferguson PJ, Durigon EL, Zaki SR, Leung DY, Harbeck RJ, Gelfand EW, Saulsbury FT, Hollister JR, et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotising vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet.* 1994 May 21; 343(8908): 1255-8.
 36. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 1997 Nov 20; 337(21): 1512-23.
 37. Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Huang HY, Gershwin ME, Chiang BL. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmun Rev.* 2008 Jan; 7(3): 179-84.
 38. Zurada JM, Ward KM, Grossman ME. Henoch-Schonlein purpura associated with malignancy in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Aug; 55(5): 65-70.
 39. Blanco R, Gonzalez-Gay MA, Ibanez D, Alba C, Perez de Llano LA. Henoch-Schonlein purpura as a clinical presentation of small cell lung cancer. *Clin Experim Rheumatol* 1997 Sep-Oct; 15(5): 545-7.
 40. Reamy BV, Williams PM, Lindsay TJ. Henoch-Schönlein purpura. *Am Fam Physician.* 2009 Oct 1; 80(7): 697-704.
 41. Sohagia AB, Gunturu SG, Tong TR, Hertan HI. Henoch-schonlein purpura-a case report

and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract*. 2010; 2010: 597648.

42. Al-Sheyyab M, El-Shanti H, Ajlouni S, Sawalha D, Daoud A. The clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in infants and young children. *Eur J Pediatr*. 1995 Dec; 154(12): 969-72.
43. Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJ. Henoch Schonlein purpura. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2008 Feb; 93(1): 1-8.
44. Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr*. 2004 Nov; 93(11): 1427-31.
45. Choong CK, Beasley SW. Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schönlein purpura. *J Paediatr Child Health*. 1998 Oct; 34(5): 405-9.
46. Gow KW, Murphy JJ 3rd, Blair GK, Magee JF, Hailey J. Multiple entero-entero fistulae: an unusual complication of Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr Surg*. 1996 Jun; 31(6): 809-11.
47. McCrindle BW, Wood RA, Nussbaum AR. Henoch-Schönlein syndrome. Unusual manifestations with hydrops of the gallbladder. *Clin Pediatr (Phila)*. 1988 May; 27(5): 254-6.
48. Reif S, Jain A, Santiago J, Rossi T. Protein losing enteropathy as a manifestation of Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr Scand*. 1991 Apr; 80(4): 482-5.
49. Wu CS, Tung SY. Henoch-Schönlein purpura complicated by upper gastrointestinal bleeding with an unusual endoscopic picture. *J Clin Gastroenterol*. 1994 Sep; 19(2): 128-31.
50. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schonlein Purpura. *Dig Dis Sci*. 2008 Aug; 53(8): 2011-9.
51. Stewart M, Savage JM, Bell B, McCord B. Long term renal prognosis of Henoch-Schönlein purpura in an unselected childhood population. *Eur J Pediatr*. 1988 Feb; 147(2): 113-5.
52. Koskimies O, Mir S, Rapola J, Vilska J. Henoch-Schönlein nephritis: long-term prognosis of unselected patients. *Arch Dis Child*. 1981 Jun; 56(6): 482-4.
53. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2002 Apr; 161(4): 196-201.
54. Chang WL, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Renal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a 10-year clinical study. *Pediatr Nephrol*. 2005 Sep; 20(9): 1269-72.
55. Whyte DA, Van Why SK, Siegel NJ. Severe hypertension without urinary abnormalities in a patient with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 1997 Dec; 11(6): 750-1.

56. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2005 Sep; 90(9): 916-20.
57. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr*. 2010 Jun; 169(6): 643-50.
58. Ostergaard JR, Storm K. Neurologic manifestations of Schönlein-Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand*. 1991 Mar; 80(3): 339-42.
59. Garzoni L, Vanoni F, Rizzi M, Simonetti GD, Goeggel Simonetti B, Ramelli GP, Bianchetti MG. Nervous system dysfunction in Henoch-Schonlein syndrome: systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Dec; 48(12): 1524-9.
60. Shinohara M, Ideura H, Yano S, Maezawa A, Nojima Y, Naruse T. [A case of transient cortical blindness complicated by Henoch-Schönlein purpura with bronchiectasis]. *Ryumachi*. 2000 Aug; 40(4): 699-704.
61. Nadrous HF, Yu AC, Specks U, Ryu JH. Pulmonary involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Mayo Clin Proc*. 2004 Sep; 79(9): 1151-7.
62. Ha TS, Lee JS. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr*. 2007 Apr; 96(4): 552-5.
63. Ioannides AS, Turnock R. An audit of the management of the acute scrotum in children with Henoch-Schonlein Purpura. *J R Coll Surg Edinb*. 2001 Apr; 46(2): 98-9.
64. Siomou E, Serbis A, Salakos C, Papadopoulou F, Stefanidis CJ, Siamopoulou A. Masked severe stenosing ureteritis: a rare complication of Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol*. 2008 May; 23(5): 821-5.
65. Bossart P. Henoch-Schonlein purpura. *eMedicine* www.emedicine.com/derm/topic177.htm.
66. Gedalia A. Henoch Schonlein purpura. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 195-202.
67. Koçyiğit Müştak P. Henoch-Schonlein Purpurası. In: *Dermatoloji*, 3rd ed. Istanbul: Nobel Tıp Kitabecleri, 2008: 941.
68. Peru H, Soylemezoglu O, Bakkaloglu SA, Elmas S, Bozkaya D, Elmaci AM, Kara F, Buyan N, Hasanoglu E. Henoch Schonlein purpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. *Clin Rheumatol*. 2008 Sep; 27(9): 1087-92.
69. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet*. 2007 Mar 24; 369(9566): 976-8.
70. Ballinger S. Henoch-Schonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol*. 2003 Sep; 15(5): 591-4.
71. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, Nemoto K, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H. Clinical and

- pathological features of children with Henoch-Schoenlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis. *Clin Nephrol.* 2003 Sep; 60(3): 153-60.
72. 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.* 2003 Feb; 41(2): 366-70.
 73. Bailey M, Chapin W, Licht H, Reynolds JC. The effects of vasculitis on the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998 Dec; 27(4): 747-82.
 74. Schwab J, Benya E, Lin R, Majd K. Contrast enema in children with Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr Surg.* 2005 Aug; 40(8): 1221-3.
 75. Jennette JC, Falk RJ. The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Jan-Feb; 25(1 Suppl 44): S52-6.
 76. White RH. Henoch-Schönlein nephritis. A disease with significant late sequelae. *Nephron.* 1994; 68(1): 1-9.
 77. Golman L, Ausiello D. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2008.
 78. Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2007.
 79. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, Ormälä T, Turtinen J, Nuutinen M. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2006 Aug; 149(2): 241-7.
 80. Huber AM, King J, McLaine P, Klassen T, Pothos M. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein Purpura. *BMC Med.* 2004 Apr 2; 2: 7.
 81. Wang L, Huang FC, Ko SF, Cheng MT. Successful treatment of mesenteric vasculitis caused by Henoch-Schönlein purpura with methylprednisolone pulse therapy. *Clin Rheumatol.* 2003 May; 22(2): 140-2.
 82. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int.* 1998 Jun; 53(6): 1755-9.
 83. Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr.* 1992 Feb; 151(2): 140-4.
 84. Saulsbury FT. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol.* 1993 Feb; 7(1): 69-71.
 85. Dudley J, Smith G, Llewellyn-Edwards A, et al. Randomised placebo controlled trial to assess the role of early prednisolone on the development and progression of Henoch-

Schönlein Nephritis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1457 (Abstract 270).

86. Segura Torres P, Borrego Utiel FJ, Perez Del Barrio P, Ruiz Avila I. Complete remission of nephrotic syndrome with methyl prednisolone pulses in an adult with Schönlein-Henoch purpura. *Nefrologia*. 2007; 27(1): 96-8.
87. Rettig P, Cron RQ. Methotrexate used as a steroid-sparing agent in non-renal chronic Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Nov-Dec; 21(6): 767-9.
88. Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Ito E, Waga S. Early treatment with oral immunosuppressants in severe proteinuric purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2003 Apr; 18(4): 347-50.
89. Foster BJ, Bernard C, Drummond KN, Sharma AK. Effective therapy for severe Henoch-Schönlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: a clinical and histopathologic study. *J Pediatr*. 2000 Mar; 136(3): 370-5.
90. Shin JI, Park JM, Shin YH, Kim JH, Kim PK, Lee JS, Jeong HJ. Cyclosporin A therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005 Aug; 20(8): 1093-7.
91. Martin S, Cramer CH, Heikenen J, Gitomer JJ. Gastrointestinal symptoms of Henoch-Schönlein purpura treated with mycophenolate mofetil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Aug; 43(2): 245-7.
92. Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2009 Oct; 24(10): 1901-11.
93. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, Terzidis H, Intrator L, André C, Adnot S, Bonin P, Bierling P, Remy P, Lagrue G, Lang P, Weil B. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med*. 1994 Mar 15; 120(6): 476-84.
94. Hattori M, Ito K, Konomoto T, Kawaguchi H, Yoshioka T, Khono M. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Am J Kidney Dis*. 1999 Mar; 33(3): 427-33.
95. Iqbal H, Evans A. Dapsone therapy for Henoch-Schönlein purpura: a case series. *Arch Dis Child*. 2005 Sep; 90(9): 985-6.
96. Shin JI, Lee JS, Chung KS. Dapsone therapy for Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child*. 2006 Aug; 91(8): 714.
97. Saulsbury FT. Successful treatment of prolonged Henoch-Schönlein purpura with colchicine. *Clinical Pediatrics (Phila)* 2009; 48(8): 866-868.
98. Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Treatment of severe Henoch-Schönlein and immunoglobulin A nephritis. A single center experience. *Pediatr Nephrol*. 2009 Jan; 24(1): 91-7.

99. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, Kirschstein M, Linné T. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jun; 18(6): 1880-8.
100. García-Porrúa C, González-Louzao C, Llorca J, González-Gay MA. Predictive factors for renal sequelae in adults with Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol*. 2001 May; 28(5): 1019-24.
101. Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, Locatelli F, Cagnoli L. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jun; 47(6): 993-1003.
102. Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, Fernández-Iglesias JL, Rodríguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Sep; 80(5): 279-90.
103. Leung AK, Robson WL. Hemorrhagic bullous lesions in a child with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Dermatol*. 2006 Mar-Apr; 23(2): 139-41.
104. Garland JS, Chusid MJ. Henoch-Schoenlein purpura: association with unusual vesicular lesions. *Wis Med J*. 1985 Jan; 84(1): 21-3.
105. Bari M, Cohen BA. Purpuric vesicular eruption in a 7-year-old girl. Vesicular pityriasis rosea. *Arch Dermatol*. 1990 Nov; 126(11): 1497, 1500-1.
106. Wananukul S, Pongprasit P, Korkij W. Henoch-Schonlein purpura presenting as hemorrhagic vesicles and bullae: case report and literature review. *Pediatr Dermatol*. 1995 Dec; 12(4): 314-7.
107. Saulsbury FT. Hemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Dermatol*. 1998 Sep-Oct; 15(5): 357-9.
108. Ishii Y, Takizawa T, Arakawa H, Saga R, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Hemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int*. 2005 Dec; 47(6): 694-7.
109. Aydinöz S, Karademir F, Suleymanoglu S, Ozkaya H, Ersen A, Gocmen I. Medical images. An unusual manifestation of Henoch-Schonlein purpura: haemorrhagic bullous lesions. *N Z Med J*. 2007 Dec 14; 120(1267): U2870.
110. Takeuchi S, Soma Y, Kawakami T. IgM in lesional skin of adults with Henoch-Schönlein purpura is an indication of renal involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Dec; 63(6): 1026-9.
111. Poterucha TJ, Wetter DA, Gibson LE, Camilleri MJ, Lohse CM. Correlates of systemic disease in adult Henoch-Schönlein purpura: A retrospective study of direct immunofluorescence and skin lesion distribution in 87 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad*

Dermatol. 2012 Jan 11. [Epub ahead of print]

112. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A, Ponce-Olivera RM. IgM in lesional skin is indicative of renal involvement in adults with Henoch-Schönlein purpura but not children. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun; 64(6): 1183-4.
113. Fretzayas A, Sionti I, Moustaki M, Nicolaidou P. Clinical impact of altered immunoglobulin levels in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int*. 2009 Jun; 51(3): 381-4.
114. Islek I, Muslu A, Dagdemir A, Dilber C. Is low serum complement 3 in Henoch Schönlein purpura unusual and of prognostic value? *Eur J Pediatr*. 2001 Jun; 160(6): 397-8.
115. Toskin KD. [Syndrome of hemorrhagic pancreatitis as a manifestation of Schönlein-Henoch disease]. *Klin Khir*. 1965 Nov; 11: 65-7.
116. Puppala AR, Cheng JC, Steinheber FU. Pancreatitis--a rare complication of Schonlein-Henoch purpura. *Am J Gastroenterol*. 1978 Jan; 69(1): 101-4.
117. Soyer T, Egritas O, Atmaca E, Akman H, Oztürk H, Tezic T. Acute pancreatitis: a rare presenting feature of Henoch Schonlein purpura. *J Paediatr Child Health*. 2008 Mar; 44(3): 152-3.
118. Dinler G, Bek K, Açikgöz Y, Kalayci AG. Acute pancreatitis as a presenting feature of Henoch-Schönlein purpura. *Turk J Pediatr*. 2010 Mar-Apr; 52(2): 191-3.
119. Alfredo CS, Nunes NA, Len CA, Barbosa CM, Terreri MT, Hilário MO. Henoch-Schönlein purpura: recurrence and chronicity. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 Mar-Apr; 83(2): 177-80.