

SCHONLEIN - HENOCHE PURPURASI İLE HEPATİTİS B VİRUS İNFEKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Nurten Girgin

Schönlein-Henoch purpurası (anaflaktoid purpura) hypersensitivite tipinde küçük damar vaskülitisi ile karakterizedir. Deri, gastrointestinal eklem ve kimi hastalarda renal bulgular birlikte bulunmaktadır (1,14).

William Heberdan tarafından 1800 yılından önce tarif edilmiş, 1837'de Schönlein eklem belirtileri ve tipik deri döküntülerini, 1874'de ise Henoch gastro intestinal ve renal semptomların bu hastalığı tanımlayan bulgular olduğunu ortaya koymuştur (1).

Vaskülit sendromları içinde çocukluk çağında en sık karşılaşılan tip Schönlein-Henoch vaskülitidir. Hastalığın prognozu genellikle iyidir. Alevlenme ve iyileşme periodları ile seyredebilir. Böbrek, gastro intestinal ve bazen santral sinir sistemini etkileyen komplikasyonlar başlangıçta yada daha geç olarak ortaya çıkabilir.

Laboratuvar testleri biokimyasal değişiklik göstermez. Kanamalı hastalarda bile koagülasyon çalışmaları normaldir (13).

Schönlein-Henoch purpurasının sıklıkla streptokok, mykoplasma ve hepatit B infeksiyonu gibi birçok infeksiyon hastalığını izlediği bildirilmektedir. Ancak bu infeksiyonlar gerçek bir neden olarak kabul edilmemektedir (12). Hastalığın akut safhasında sirkülasyonda yüksek düzeyde immün kompleksler bulunmaktadır. İmmün kompleks oluşumu ve depolanmasının sendromun patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (2).

* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Doçenti

Farklı yıllarda değişik merkezlerden bildirilen yayınlarda, Schönlein-Henoch purpuralı çocuk ve yetişkin hasta serumlarında hepatit B virus antijenleri varlığı gösterilmiştir (11,16). Bu bilgiler hepatit B virus antijenleri ile immün-kompleksin oluşturduğu lezyonların ilişkisi olduğu fikrini ortaya koymaktadır.

Bu amaçla, böbrek tutulumu ile birlikte olan ve olmayan Schönlein-Henoch purpuralı bir gurup hastada hepatitis B virus enfeksiyonu varlığını araştırmak istedik.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya son üç yıl içinde A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Anabilim Dalında yatarak izlenen ve hepatit B antijen varlığı araştırılan yirmidört Schönlein-Henoch purpuralı hasta alındı.

Schönlein-Henoch purpura tanısı aşağıdaki bulguların aynı zamanda birlikte görülmesi ile sağlanır. 1- Eklem şişmesi ve karın ağrıları ile birlikte ekstremitelerde purpura. 2- Biokimyasal testlerin normal bulunmasıdır (Özellikle trombosit sayımı, koagülasyon faktörleri, bakteri testleri ve özel inflamatuvar bozukluklar yönünden) (4).

Hastalarımızda da Schönlein-Henoch purpura tanısı bu bulgulara göre konulmuştur.

Hastalarımızın tümünde kan sayımı, boğaz kültürü, ASO titrasyonu, dışkıda gizli kan, sık aralarla rutin idrar incelemeleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildi. Bu tetkikler laboratuvarımızda rutin uygulanan yöntemlerle yapıldı.

Böbrek tutulumu olan hastalarda serum kompleman düzeyleri (C3, C4) araştırıldı. Serum kompleman düzeyleri diffusion yöntemi ile (Behring Nor-Partigen C3-C4) tayin edildi. Orta ve ağır derecede böbrek tutulumu gösteren beş hastaya perkütan böbrek iğne biopsisi yapıldı. Alınan doku örnekleri histolojik olarak ışık ve immünlüresan mikroskopta incelendi.

Hastaların tümünde hepatit B anitijen (HBs Ag, HBe Ag) ve antikorları (anti-HBs, anti HBe) enzim immünoassay yöntemi ile (Auszyme monoclonal, Abbott) araştırıldı.

BULGULAR

Hastaların 16'sı erkek (% 60.6), 8'i kızdır (% 30.3). Yaşları 5-14 yaş arasında değişmektedir (ortalama yaş 9.479 ± 2.243). Hastalardan ikisi altı yaşın altında, onbeşi altı-on yaş arasında, yedisi ise on yaşın üzerindedir (Tablo I-II).

Hastaların 17'sinde karın ağrısı (% 70), 16'sında eklem şikayetleri (% 66.6) bulunmaktadır.

TABLO I - Böbrek Tutulumu Olmayan Hastaların Önemli Klinik ve Laboratuvar Bulguları.

| Adı Soyadı | Yaş (yıl) | Cins | Eklem Tutulumu | Karın Ağrısı | Strep. inf. Kanıtı | Böbrek Tutulumu | HBs Ag |
|---------------|--------------|------|-------------------|-----------------|-----------------------|--------------------|--------|
| Ö.K. | 10 | K | + | + | + | — | — |
| S.A. | 11 | K | + | + | — | — | — |
| R.K. | 8 | E | + | + | — | — | — |
| M.G. | 11 | E | — | — | + | — | — |
| Ş.A. | 5.5 | E | + | + | — | — | — |
| E.D. | 5 | E | — | + | — | — | — |
| Ö.A. | 8 | K | — | + | + | — | + |
| B.B. | 8 | E | + | — | — | — | — |
| Ö.Y. | 9 | E | + | — | + | — | — |
| İ.A. | 2 | E | + | + | — | — | — |
| A.K. | 9 | K | + | — | + | — | — |
| S.A. | 10 | E | — | + | — | — | — |

Hastaların altısında boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok, ikisinde yüksek ASO (>220 todd Ü) değerleri saptadık (% 33.3) (Tablo I-II).

Çalışmaya alınan 24 hastanın 12'sinde (% 50) böbrek tutulumu saptandı. Böbrek tutulumu saptanan 12 hastanın 7'sinde 24 saatlik idrarla atılan protein miktarı 0.5 - 2 gr. arasında değişiyordu. Tümünde mikroskopik hematüri vardı (böbrek tutulumu hafif olan grup).

Böbrek tutulumu olan 12 hastanın 5'inde idrarla atılan protein miktarı nefrotik düzeylerde idi. (>2 gr/m²/gün) (Tablo II). Tümünde nefrotik sendrom gelişmişti ve makroskobik hematüri vardı. Nefrotik bulgu veren 5 hastanın 2'sinde böbrek fonksiyon testleri bozuktu (böbrek tutulumu ağır olan grup). Kalan üç hastada böbrek fonksiyon testleri normaldi (böbrek tutulumu orta derecede olan grup).

TABLO II - Böbrek Tutulumu Olan Hastaların Önemli Klinik ve Laboratuvar Bulguları.

| Adı Soyadı | Yaş (yıl) | Cins | Eklem Tutulumu | Karın ağrısı | Strep. inf. Kanıtı | Böbrek Tutulumu | | | Böbrek Biopsisi | HBsAg |
|------------|-----------|------|----------------|--------------|--------------------|-----------------|------|------|-----------------|-------|
| | | | | | | Hafif | Orta | Ağır | | |
| R.G. | 7 | E | + | + | + | + | - | - | - | - |
| G.M. | 12 | E | + | + | - | + | - | - | - | - |
| T.O. | 9 | K | + | + | + | + | - | - | - | - |
| C.K. | 9 | E | + | + | - | + | - | - | - | - |
| A.S. | 10 | K | - | + | - | + | - | - | - | + |
| E.Ş. | 13 | K | - | + | - | - | + | - | PGN | - |
| G.Y. | 10 | E | + | - | - | + | - | - | - | - |
| O.Y. | 14 | E | + | + | - | - | + | - | MPGN | - |
| Z.A. | 10 | E | + | + | - | - | + | - | MP | - |
| A.K. | 8 | K | + | - | - | - | - | + | MGN | - |
| M.Ö. | 12 | E | - | - | + | - | - | + | MPGN | - |
| E.Ç. | 7 | E | - | + | - | + | - | - | - | - |

MGN : Membranöz glomerulonefrit

MPGN : Membrano proliferatif glomerulonefrit

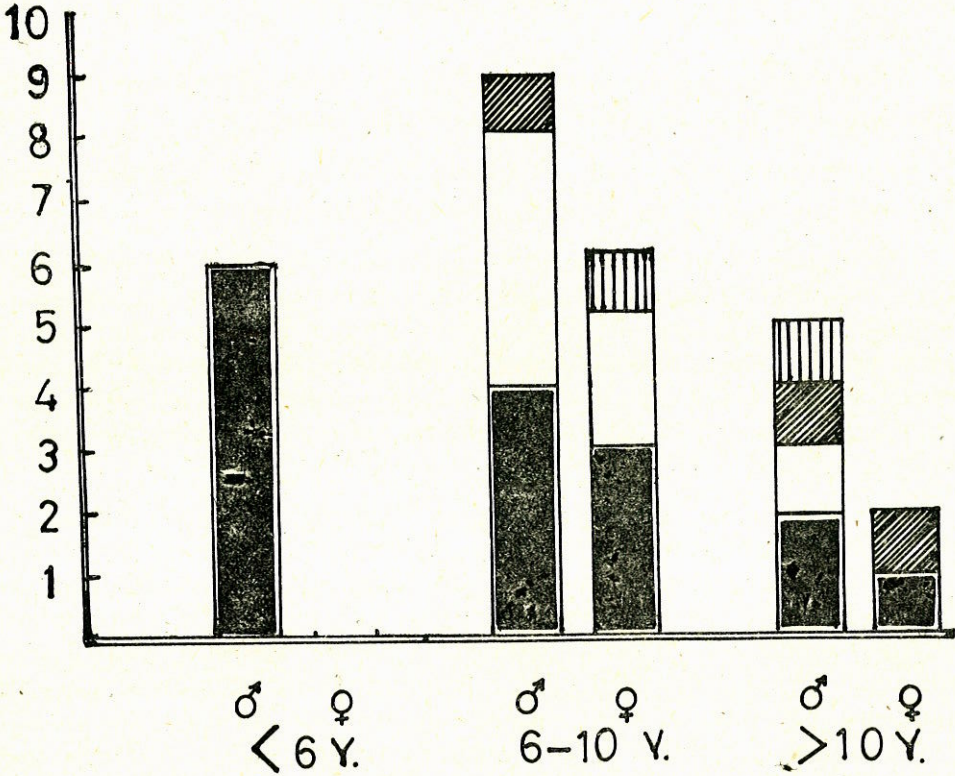
MP : Mezansial proliferasyon

PGN : Proliferatif glomerulonefrit

Böbrek biopsisi yapılan hastalarımızda histopatolojik tanı : 2'sinde membrano proliferatif glomerulonefrit, 1'inde mesangial proliferasyon, 1'inde membranöz glomerulonefrit, 1'inde proliferatif glomerulonefrit olarak değerlendirildi (Tablo II). Böbrek biopsisi ile MPGN tanısı alan iki hastamızda C₃-C₄ düzeyleri düşük bulundu. Böbrek tutulumu saptanan öteki on hastada serum kompleman düzeyleri normaldi. Böbrek tutulumuna 6 yaşından büyük çocuklarda daha sık rastlanmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet ve böbrek bulguları arasındaki ilişki şekil 1'de gösterilmiştir.

Tüm hastalarımızda hepatitis B antijen ve antikorları araştırıldı. Hastaların 22'sinde hepatitis B antijen ve antikorları saptanmadı. Hastaların 2'sinde hepatitis B antijeni (HBs Ag) pozitif, antikoru negatif bulundu. Bu hastalardan birisi böbrek tutulumu olmayan gruptan, diğeri ise hafif derecede böbrek tutulumu olan gruptandı.



- Böbrek Tutulumu Olmayan
- Böbrek Tutulumu Hafif Olan
- ▨ Böbrek Tutulumu Orta Derecede Olan
- ▤ Böbrek Tutulumu Ağır Olan

Şekil 1 : Schönlein - Henoch purpuralı hastalarda yaş, cins, böbrek tutulumu sıklığı

TARTIŞMA

Schönlein-Henoch purpurası etyolojisi kesin bilinmeyen bir immün kompleks hastalığıdır ve klinik olarak purpurik deri lezyonları ile birlikte artrit ve kolik biçiminde karın ağrıları ile karakterizedir.

Bu sendrom sıklıkla ileri çocukluk evrelerinde görülür. Yetişkin ve süt çocukluğu yaşında daha nadirdir (2). Hastalarımızın yaşları 5 - 14 yaş arasında değişmektedir (ortalama 9.479 ± 2.243). Sendrom erkeklerde 2 kat fazla görülür. Hastalarımızın 16'sı erkek, 8'i kız çocuğu.

Gastro-intestinal bulgular çocukların % 50 - 85'inde görülür (6). Karın ağrısı hastalarımızın % 70'inde izlenmiştir.

Literatürde artrit yada artralji % 50 - 75 sıklıkta bildirilmektedir (6). Hastalarımızda bu oran % 66.6 bulunmuştur.

Schönlein-Henoch purpuralı hastalarda % 25 - 50 oranında böbrek tutulumu bildirilmektedir. Böbrek tutulumu saptanan hastalarda mikroskopik hematüri en sık rastlanan bulgudur. Renal hastalığı olanların yaklaşık üçte birinde episodik makroskopik hematüri, yaklaşık dörtte birinde hafif veya orta derecede proteinüri veya nefrotik sendrom bulguları görülür. Kimi hastalarda böbrek yetmezliği gelişmektedir. (% 5 - 15). (14).

Araştırılan 24 hastanın 12'sinde (% 50) böbrek tutulumu saptadık. Böbrek tutulumu saptanan 12 hastamızın 7'sinde 24 saatlik idrarla atılan protein miktarı 0.5 - 2 gr. arasında değişiyordu, tümünde mikroskopik hematüri vardı (böbrek tutulumu hafif olan grup). Oniki hastanın 5'inde 24 saatlik idrarla atılan protein miktarı nefrotik düzeylerde idi (24 saatlik $m^2/2$ gramdan fazla). Tümünde nefrotik sendrom gelişmişti ve makroskopik hematüri vardı. Beş hastanın ikisinde böbrek fonksiyon testleri bozuktu (böbrek tutulumu ağır olan grup). Beş hastanın 3'ünde ise böbrek fonksiyon testleri normaldi (böbrek tutulumu orta derecede olan grup).

Böbrek tutulumu saptanan Schönlein-Henoch purpuralı hastalarda prognoz 6 yaş ve altındaki çocuklarda daha iyidir. Orta yada ağır böbrek tutulumu saptadığımız 5 hastamız 8 yaş ve üzerindedir.

Schönlein-Henoch purpuralı hastalarda kompleman düzeyleri genellikle normaldir. Böbrek tutulumu gösteren ve membrano proliferatif glomerulonefrit (MPGN) tanısı alan hastalarda hipokomplemen-

temi bulunabilmektedir. Böbrek biopsisi ile MPGN tanısı alan 2 hastamızda C₃-C₁ düzeyleri düşük bulundu. Schönlein-Henoch purpurasının sıklıkla enfeksiyöz hastalıkları izlediği bildirilmektedir. Hastalarımızın 8'inde (% 33.3) A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu saptadık. Schönlein-Henoch purpurasında etiyolojinin aydınlatılmasında streptokok enfeksiyonu yönünden hastalarla kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (5).

Schönlein-Henoch purpurası çocukluk çağında en sık karşılaşılan vaskülit tipidir. Küçük damarların vaskülitidir ve glomerullerde IgA, IgG, C₃, C₁ immün kompleks depolanması ile karakterizedir (7). Yetişkinde akut ve kronik hepatit B enfeksiyonu sırasında diffüz kütanöz vaskülit tanımlanmıştır.

Purpura, artralji, karın ağrısı ve sıklıkla renal tutulma ile birlikte seyreden vaskülit sendromlarından polyarteritis nodosa (8) ve mixed cryoglobulinemi'li hastalarda hepatit B virus enfeksiyonu yüksek sıklıkta bildirilmektedir. Araştırmacılar çalışmalarında nedeni yeterli açıklanamamış çok sayıdaki vasküler-konnektif doku hastalıklarının gelişiminde hepatit B virus enfeksiyonunun önemini belirtmektedirler (10). Ancak klinik ve laboratuvar çalışmaları, hepatit B virusunun vasküler hasar oluşturma mekanizmasını belirlemede yetersiz kalmıştır (15).

Vaskülit ve hepatit B virus enfeksiyonu kombinasyonu ile ilgili raporlar sadece büyük ve orta çaplı damarlarla sınırlı kalmamıştır. Gower ve arkadaşları, farklı vaskülit sendromlu 80 hasta içeren bir çalışmalarında, 4 hastada HBs Ag pozitifliği göstermişlerdir (9). Bu hastalardan ikisinde klasik poliarteritis nodosa, diğer ikisinde ise purpura ile birlikte olan kütanöz vaskülit saptanmıştır. İki hastada HBs Ag pozitifliği ile Schönlein-Henoch purpurasının beraberliği tam açıklanamamıştır. Sonuç olarak, hepatit B virus enfeksiyonu çeşitli biçimde vaskülitte birlikte olabilmektedir.

Dünyada yaklaşık 210 milyon insan hepatit B virusu ile kronik olarak infektidir (bunların bir çoğu sirküle eden immün komplekslere sahiptir) ve çok az bir kısmında vaskülit yada glomerulonefrit gelişmektedir. Bunun nedeni açıklanamamaktadır. Son yıllarda hepatit B virusunun bazı karaciğer dışı dokularda replikasyonunu gösteren kanıtlar raporlanmıştır. Bu gözlemler konakçının virusun karaciğer dışı replikasyonuna zemin hazırlaması ile bu hastalıkların oluşabileceğini düşündürmektedir (15).

Schönlein-Henoch purpurasında, sorumlu antijen nadiren tanımlanmıştır. Hastalığın akut safhasında sirkülasyonda yüksek düzeyde immün kompleksler bulunmaktadır. İmmünfloresan ve elektron mikroskopi ile incelendiği zaman, IgA immünkomplekslerin böbrek mesangiumu, cilt ve gastro intestinal kan damarları duvarlarında depolandığı görülmüştür İmmün kompleks formasyonu ve depolanmasının sendromun patofizyolojisinde esas rolü oynadığı düşünülmektedir (2).

Kronik hepatitis B yüzey antijen taşıyıcılarında görülen membranöz glomerulonefritin, hepatitis B virus antijenlerini içeren immün kompleksler tarafından oluştuğu bilinmektedir. Virusa karşı, değişik tip immün cevabı olan hastalarda nefritojenik immün komplekslerin ortaya çıkması ihtimal dahilindedir (3).

Bu nedenle, immün kompleks vaskülit olduğu kabul edilen Schönlein-Henoch purpurasında özellikle nefritik bulgularla seyredenlerde hepatitis B virus antijenlerinin varlığını ve Schönlein-Henich purpurası ile infeksiyon arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

Küçük hasta serimizde, hafif böbrek tutulumu olan bir hastamızda antijeni pozitif bulduk. Buna karşın, orta ve ağır böbrek tutulumları ile seyreden beş hastamızda HBs Ag saptıyamadık. Böbrek tutulumu olmayan hasta grubumuzda da bir hastada hepatitis B antijen varlığını gösterdik.

Yirmidört hastadan oluşan küçük serimizde iki hastada hepatitis B antijeni varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle, kutanöz vaskülit olan daha büyük hasta gruplarında hepatitis B virus antijen ve antikorlarının araştırılarak etyopatogenezdeki rolünün aydınlatılması gerektiğine inanmaktayız.

ÖZET

Schönlein-Henoch purpurası (anafilaktoid purpura) hypersensitivite tipinde küçük damar vaskülit ile karakterizedir. Deri, gastro intestinal, eklem ve renal bulgular sıklıkla birlikte bulunur. Schönlein-Henoch purpurasının immün kompleks hastalığı olduğu kabul edilmektedir. Ancak etyolojik neden kesin açıklanamamaktadır. Literatürde hepatit B virus infeksiyonunun seyrinde Schönlein-Henoch purpurasının geliştiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Çalışmamızda, 1985 - 1988 yılları arasında A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yatarak izlenen Schönlein-Henoch purpuralı hastalarda hepatit B antijen varlığı araştırıldı. Çalışmaya alınan yirmi dört hastada böbrek tutulumu ile birlikte olan ve olmayan hasta guruplarımızda hepatit B virus antijeninin sıklığı farklı bulunmamıştır.

Sonuçta Schönlein-Henoch purpurası ve hepatit B infeksiyonu beraberliğinden söz edebilmek için daha büyük hasta gurubunda çalışmanın yapılması gerektiği kanısındayız.

SUMMARY

Relationship Between Schonlein-Henoch Purpura And Hepatitis B Virus Infection

Schönlein-Henoch purpura (anaphylactoid purpura) is characterised as small vessel vasculitis of a hypersensitivity type. Skin, gastrointestinal system, joint and renal symptoms are frequently found to gether. It is generally accepted to be an immune-complex disease; however, the mechanism cannot be elucidated.

There are several observation in the literature stating development of Schönlein-Henoch purpura during the course of Hepatitis B infection.

We investigated the presence of Hepatitis B antigen in pediatric patients diagnosed and admitted as Schönlein-Henoch purpura in the Department of Pediatrics, University of Ankara Medical School between the years 1985 - 1988.

In the twenty four patients investigated, there was no significant difference in the incidence of hepatitis B antigen between patients with or without renal symptoms.

In summary, larger patient groups should be investigated in order to determine the association between Hepatitis B infection and Schönlein-Henoch purpura.

KAYNAKLAR

1. Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE. : Textbook of Pediatrics, WB Saunders Co. Phila. - London - Toronto, Sayfa 527, 1987.
2. Belman AL. ve ark. : Neurologic manifestations of Schönlein-Henoch Purpura : Report of Three Cases and Review of the Literature. Pediatrics 75 : 687, 1985.
3. Cadrobbi P ve ark. : Hepatitis B virus replication in acute glomerulonephritis with chronic active hepatitis. Arch Dis Child 60 : 583, 1985.
4. Dalens B ve ark. : Diagnostic and prognostic value of fibrin stabilising factor in Schönlein-Henoch syndrome. Arch Dis Child 58 : 12, 1983.
5. Ege B. ve ark. : Henoch Schönlein pururasında boğaz kültürü ve serum ASO, IgG, IgM, IgA ve Beta 1C globulin tayinleri. Ankara Tıp Bülteni 3 : 23, 1981.
6. Fink CW. : Vasculitis. Pediatr Clin North Am 33 : 1203 ,1986.
7. Giangiacomo J, Tsia CC. : Dermal and glomerular deposition of IgA in anaphylactoid purpura. AJDC 131 : 981, 1979.
8. Goeke DJ ve ark. : Association between polyarteritis and Australia antigen. Lancet 2 : 1149, 1970.
9. Gower RG, ve ark. : Small vessel vasculitis caused by hepatitis B virus immune complexes. J Allergy Clin Immunol 62 : 222, 1978.
10. Levo Y, ve ark. : Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemi. N Engl J Med 296 : 1501, 1977.
11. Maggiore G. ve ark. : Hepatitis B virus infection and Schönlein-Henoch purpura. AJDC 138 : 681, 1984.
12. Meadow R. : Schönlein-Henoch syndrome. Arch Dis Child 54 : 822, 1979.
13. Nathan DG, Oski FA. : Hematology of infancy and childhood. WB Saunders Co. Philadelphia. Sayfa 1459, 1987.
14. Rubin MI, Barratt TM. : Pediatric Nephrology. The Williams and Wilkins Co. Baltimore Sayfa : 584, 1975.
15. Shusterman N, London WT. : Hepatitis B and immun-complex disease. N Engl J Med 310 : 43, 1984.
16. Vachon A ve ark. : Purpura rhumatoide preicterique associé à l'antigene HBs. Nouv Presse Med 22 : 1427, 1976.