

Ağır gastrointestinal sistem kanaması siklofosfamidle tedavi edilen Henoch-Schönlein purpuralı iki çocuk olgu

Two pediatric Henoch-Schönlein purpura cases whose severe gastrointestinal hemorrhage treated by cyclophosphamide

Aydın Ece, Sevgi Yavuz, İlhan Tan, Ünal Uluca, Duran Karabel

ÖZET

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) çeşitli sistemleri tutan ve farklı klinik seyirler gösteren bir vaskülitir. Purpura tarzında döküntü, karın ağrısı, artrit, böbrek tutulumu ile ortaya çıkabilmektedir. Nadiren, deri, gastrointestinal sistem (GİS) ve böbrek tutulumu ağır seyretmekte ve erken veya geç dönemde çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu yazıda yüksek doz intravenöz steroid tedavisine yanıt vermeyen tekrarlayan GİS kanaması intravenöz siklofosfamid ile başarılı bir şekilde tedavi edilen ağır GİS tutulumlu iki HSP'li çocuk olgunun sunulması amaçlandı. Hastalarımızdan birinde GİS tutulumuna ilaveten deri grefti gerektirecek kadar ağır nekrotik cilt tutulumu, diğerinde ise nefrotik proteinüri ile seyreden böbrek tutulumu mevcuttu. HSP'li çocuklarda yüksek doz steroide yanıt alınamayan ağır GİS tutulumunda intravenöz siklofosfamid yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Henoch-Schönlein purpurası, ağır sistem tutulumu, siklofosfamid, tedavi

GİRİŞ

Henoch-Schönlein purpurası (HSP), çocukluk çağıının en sık görülen vaskülitidir olup özellikle deri, eklem, gastrointestinal sistem (GİS) ve böbreklerdeki küçük çaplı damarları tutar [1].

Etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Enfeksiyonlar başta olmak üzere, ilaçlar, aşılarda, besinler ve böcek ısırması gibi diğer birçok antijenik etkenlerin neden olduğu IgA içeren immun komplekslerin ve komplemanın depolanması ile oluşan özellikle küçük çaplı damarları tutan jeneralize bir vaskülit olduğu düşünülmektedir [1]. Henoch-Schönlein purpurası özellikle sonbahar ve kış aylarında daha

ABSTRACT

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is a vasculitis, that involves various organ systems and show different clinical picture. It can be presented with purpura-like skin rash, abdominal pain, arthritis and renal involvement. Rarely, severe skin, gastrointestinal (GIS) and renal involvement occur and can lead to early or late complications. In this paper, it was aimed to report, two HSP children with severe GIS involvement as recurrent intestinal hemorrhage, which did not respond to high dose intravenous steroids, but successfully treated by intravenous cyclophosphamide. One of our patients had also severe necrotic skin lesions that necessitate skin grafting and the other had severe renal involvement as nephrotic syndrome. Intravenous cyclophosphamide may be useful in children with HSP, when severe GIS involvement not respond to high dose steroids.

Key words: Henoch-Schönlein purpura, severe system involvement, cyclophosphamide, management

yaygındır. İnsidansı, yılda 14-18/100.000 çocuk şeklinde bildirilmiştir [2]. Klinik bulguları trombositopeni olmadan ortaya çıkan palpabl purpura şeklinde deri döküntüleri, eklem bulguları, GİS tutulumu ve renal tutulum ile karakterizedir. Tanı için kullanılabilecek özgün bir laboratuvar test yoktur. Ancak prognozun öngörülmesi ve tedavi şeklinin belirlenmesi açısından laboratuvar bulgularından yararlanılabilir [3].

Henoch-Schönlein purpuralı hastaların büyük çoğunluğu semptomatik tedavi yaklaşımı ile GİS tutulumu steroid tedavisi ile sekelsiz düzelmektedir. Ancak nadiren böbrek ya da GİS tutulumu morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir [4]. Böbrek

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Aydın Ece,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye Email: draydine-ce@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 23.05.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 03.06.2013

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2013, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

tutulumu uzun dönem prognoz ile ilişkili iken, GİS tutulumu akut dönemde morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir [5].

Bu yazımızda yüksek doz intravenöz steroid verilmesine rağmen ağır GİS tutulumu düzelmeyen, ancak intravenöz tek doz siklofosfamid tedavisine dramatik yanıt alınan iki HSP'li çocuk olgu sunulmuştur.

VAKA 1

Dokuz yaşında erkek hasta, bir hafta önce başlayan karın ağrısı, kusma, bacak ağrısı, kollarda ve bacaklarda döküntü şikayetleri ile başvurdu. Aşılardan bilinen bir allerjisi ve ilaç kullanım öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde, kollarda ve bacaklarda basmakla solmayan peteşi purpura tarzında döküntüleri mevcuttu. Batın rahat, organomegali yoktu ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Vücut ağırlığı 28 kg (50. persentil), Boyu 125 cm (25 persentil), kan basıncı 90/60 mmHg idi ve vücut ısısı normaldi.

Laboratuvar verilerinde; tam kan sayımı normal, periferik yaymasında %72 polimorf nüveli lökosit (PNL), trombositler kümeli ve yeterli idi. C-reaktif protein negatif, eritrosit çökme hızı ve serum biyokimyası verileri tamamen normaldi. Kompleman faktör 3 (C3) 115 (N: 90-180) mg/dl, C4 14 mg/dl (M: 10-40) mg/dl; C-ANCA, P-ANCA, ANA, ant-dsDNA negatif saptandı. Tam idrar tetkikinde proteinürisi olmayıp, mikroskopik hematürisi vardı.

Hastaya 1200 cc/m²'den intravenöz (İV) mayı başlandı. Karın ağrıları ve gaitada kan pozitif saptanan hastaya GİS tutulumu nedeniyle metil-prednizolon İV 2mg/kg, ranitidin İV (3x0.5mg/kg) ve oral amoksisilin-klavulanat (40mg/kg/gün), sükralfat (3x1gr) başlandı. Tuzsuz diyet uygulandı. Günlük rutin takipleri yapıldı.

Dördüncü günde döküntülerde artış ve şiddetli karın ağrısında artış olması üzerine yapılan batın ultrasonografi (USG) ve ayakta direkt karın grafisinde özellik saptanmadı. Çocuk cerrahi konsültasyonunda acil cerrahi girişim düşünülmedi. Beşinci günde alt GİS kanaması gelişti, Çocuk Cerrahisi tarafından yapılan değerlendirmede cerrahi patoloji düşünülmedi. İntravenöz pulse metil prednizolon başlandı (Üç gün süreyle, 30 mg/kg/gün, 20 mg/kg/gün, 10 mg/kg/gün metilprednisolon, dozlarında verildi), ağızdan beslenmesi kesildi. İki gün içinde

şikayetleri azaldı, batın rahatladı. Bakılan FMF gen mutasyonunda E148Q homozigot mutasyon saptanan hastaya oral kolşisin (3x0,5 mg/gün) tedavisi başlandı. Ancak yüksek doz steroid almasına rağmen daha sonraki takiplerde iki defa daha aktif alt GİS kanaması oldu. Bu sırada çekilen karın ultrasonografilerinde barsak duvarında ödem saptanmakla birlikte cerrahi girişim düşünülmedi. Yüksek doz İV steroid tedavisine rağmen şiddetli karın ağrısı ve GİS kanamaları devam ettiği için İV siklofosfamid (500 mg), uromiteksan ile birlikte verildi. İntravenöz siklofosfamid verilmesinden sonra GİS kanaması durdu ve daha sonra tekrarlamadı, ayrıca hastanın karın ağrıları tamamen geçti. Hasta taburcu edildikten sonra poliklinik kontrollerinde idrarda nefrotik düzeyde (65 mg/m²/saat) proteinüri saptanması, serum albümininin düşmesi (1,8 g/dl) üzerine yatırılarak yapılan böbrek biyopsisi HSP nefriti ile uyumlu bulundu. Hasta, oral siklofosfamid (2 mg/kg/gün, kümülatif doz 168 mg/kg olacak şekilde), prednizolon (2 mg/kg), kolşisin (2x0,5 mg) tedavisi ile poliklinik takibine alınarak taburcu edildi. Sonraki takiplerinde siklofosfamid tamamlanarak kesildi, steroid dozu giderek azaltıldı, Hastanın şu anda düşük düzeyde proteinürisi devam etmekle birlikte böbrek fonksiyonları ve serum albümini normal düzeydedir.

VAKA 2

Yirmi gün önce ÜSYE geçirme öyküsü olan 12 yaşındaki erkek hasta, on gündür başlayan vücutta döküntü, aralıklı karın ağrısı, bacaklarda ağrı şikayetleri ile başvurdu. İki yıl önce de benzer bir döküntü nedeniyle hastanede yatış öyküsü vardı. Aşılıları tam olup bilinen bir allerjisi ve ilaç kullanım öyküsü yoktu.

Fizik muayenede özellikle bacaklarda daha fazla olmak üzere her iki ekstremitede makülopapüller, yer yer nekroza giden deri döküntüleri mevcuttu (Resim 1-3). Her iki bacakta ve ayak bileklerinde şişlik ve hassasiyet vardı. Batın rahat, organomegali yoktu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Vücut ağırlığı 52 kg (75p), boyu 150 cm (50p), kan basıncı 100/70 mmHg, Kan sayımında, Hb 12,8 g/dl, beyaz küre 12300/mm³, trombosit 400 bin/mm³. C-reaktif protein 3,9 mg/dl (N:0-0,5) idi. Periferik kan yaymasında %82 polimorf nüveli lökosit mevcuttu. Serum biyokimyası ve kanama-pıhtılaşma testleri normal; vaskülit ile ilişkili belirteçlerden ANA,

pANCA ve cANCA negatif bulundu. C3 65,4 mg/dl (N: 90-180), C4 10,1 mg/dl (N: 10-40) idi. İdrarda eser proteinürisi vardı.

Hastaya İV prednizolon (60 mg/gün) oral olarak loratadin 1x10mg ve İV olarak ranitidin 2x1mg/kg başlandı. Benzatin penisilin tek doz 1,2MÜ intramuskuler yapıldı. Bu sırada çekilen batın USG sinde sol alt kadrın ve pelvik bölgede rektum ve sigmoid kolona uyan uzun barsak ansında diffüz ödem ve duvar kalınlık artışı izlendi, invajinasyon açısından yakın takibe alındı ve intravenöz prednizolona devam edildi. İzlemde şiddetli karın ağrıları ve rektal kanama nedeniyle İV Pulse steroid başlandı (1 gr, 500 mg, 250 mg). Üç günlük İV yüksek doz steroid tedavisine rağmen GİS kanaması 4. kez tekrarladığı için İV siklofosfamid (500 mg/m²) uromiteksan ile birlikte verildi. Siklofosfamid tedavisini takiben yeni GİS kanaması gözlenmedi. Ancak cilt lezyonları giderek nekrotik bir hal aldı (Resim 3). Sürekli yeni cilt lezyonları çıktığı için günlük 200 mg hidroklorokin başlandı, sonraki izleminde yeni cilt lezyonları çıkmadığı gözlemlendiğinde ilaç stoplandı.

Her iki alt ekstremitte doppler USG'si dolaşımın normal olduğunu gösterdi. Antibiyotikli pomad ile alt ekstremitte lezyonlarının bakımı, ekstremitte elevasyonu ve kapiller dolum zamanı takibi yapıldı. Deri biyopsisi patolojik incelemesi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu bulundu. Hastanın nekrotik alt ekstremitte cilt lezyonlarının bakımı yapıldı, derin lezyon olan yerlere plastik cerrahi tarafından deri grefti kondu. Hasta şu anda sağlıklı olarak immun-supresif almaksızın düzenli kontrollere gelmektedir.



Resim 1. Vaka 2'nin başvuru sırasında alt ekstremitelerinde gözlenen makülopapüler, yer yer vezikobüllöz ve nekrotik deri lezyonları.



Resim 2. Vaka 2'nin üst ekstremitte ve karın bölgesi cilt lezyonları



Resim 3. Vaka 2'nin iyileşme aşamasındaki nekrotik lezyonları

TARTIŞMA

Henoch-Schönlein purpurası erkeklerde kızların iki katı sıklıkta görülen sistemik bir vaskülitdir. Sunduğumuz 9 ve 12 yaşlarındaki iki erkek hasta karın ağrısı, purpura şeklinde deri döküntüsü, eklemlerde ağrı ve şişlik şikayetleri ile başvurdu. Her iki hastamızın ortak özellikleri GİS tutulumunun başlangıçta verdiğimiz 2 mg/kg prednizolona yanıt vermemesi ve yüksek doz intravenöz steroide rağmen birinde 3 kez diğerinde 4 kez tekrarlayan alt GİS kanaması olması ve iki hastanın GİS kanaması ve karın ağrılarının tek doz siklofosfamide çok iyi yanıt vermesi oldu. Bir hastamızda daha sonra nefrotik sendrom geliştiği için oral siklofosfamid ve steroid tedavisine devam edildi.

İkinci hastamızda ise ilk yatışından beri öne çıkan en önemli özelliği şiddetli GİS tutulumu ile birlikte tüm vücutta yaygın olarak bulunan ve her iki alt ekstremitede ağır nekrotik lezyonlarla giden ağır cilt bulguları idi (Resim 1 ve 2). Bu hastamızda renal tutulum gözlenmedi ancak cilt lezyonları deri grefti koymayı gerektirdi. Bu hastamızda cilt biyopsisi HSP ile uyumlu geldi ve yapılan barsak endoskopisinde HSP'ye ilave bir patoloji saptanmadı.

HSP'de GİS semptomları arasında bulantı, kusma, karın ağrısı ve kanama olabilir. Erken dönemde en ciddi komplikasyonlar GİS tutulumu ile ilgilidir. Karın ağrısında ani artış invajinasyon, barsak infarktı ve perforasyon gibi komplikasyonlardan kaynaklanabilir. İnvajinasyon yaklaşık %2 oranında görülmektedir [1]. Olgularımızda dört ve beşinci günlerde karın ağrısında ani artış ve 3-4 kez tekrarlayan GİS kanaması gözlemlendi. Her iki olguda cerrahi girişim gerekmedi.

Henoch-Schönlein purpurasında böbrek tutulumu %25-50 oranında görülmektedir ve özgün bulgusu mikroskopik hematüridir. Proteinüri hematüriye eşlik edebilir ve nadiren nefrotik düzeyde görülür. Son evre böbrek yetmezliğine gidiş %1 den az görülür ve geç dönemde görülen en ciddi komplikasyondur [2]. Mikroskopik hematürisi olan ilk olgunun yirmibeşinci gününde nefrotik düzeye ulaşan proteinürisi gelişti ve böbrek biyopsisi HSP nefriti olarak değerlendirildi.

Henoch-Schönlein purpurası olan hastalarda ailesel Akdeniz ateşi görülme sıklığı artmıştır [6]. Yapılan hastalık araştırmasında ilk olguda E148Q homozigot gen mutasyonu saptandı ve kolşisin tedavisi başlandı.

Sonuç olarak, yüksek doz steroide rağmen yanıt alınamayan ağır GİS tutulumlu HSP'li çocuk olgularda intravenöz siklofosamid etkili bir seçenek olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Cassidy JT, Petty RE. Leukocytoclastic vasculitis. In: Cassidy JT, Petty RE editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5 th ed. Philadelphia W. B. Saunders Co. 2005.p.496-501.
2. Peru H, soylemezoglu o, Bakkaloğlu s A. et al. Henoch Schonleinpurpura in childhood: clinical analysis of 254 cases over a 3-year period. Clin Rheumatol 2008;27:10871092
3. Kasapçopur Ö, Ansoy N. Henoch-Schönlein purpurası. Türk Peditri Arşivi 2002;5:122.
4. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N. et al. Clinical and pathological features of children with Henoch- Schoenlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis. Clin Nephrol 2003;60:153-160.
5. Mir S, Yavasean O, Mutlubas F, et al. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis. Pediatr Nephrol 2007;22:6470.
6. Kasapçopur Ö, Halil MS, Çalışkan S, et al. The relation between Henoch-Schönlein purpura and familial Mediterranean fever in childhood. Ann Rheum Dis (suppl) 1999;318:1285.