

Lökositoklastik Vaskülit Olarak Gelen Bir Olguda Nefrotik Sendrom Nedeni: Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Cause of Nephrotic Syndrome at A Case Admitted About Leukocytoclastic Vasculitis: Focal Segmental Glomerulosclerosis

Abdülkerim Furkan Tamer¹, Habib Emre², Levent Korkmaz¹, Erim Gülcan³, Refik Ali Sarı⁴, Abdullah Uyanık³, Mustafa Keleş³

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Van, Türkiye

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji İmmünoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Özet

Lökositoklastik vaskülit vücudtaki küçük damarların inflamasyonu anlamına gelmektedir. Genellikle ciltte özellikle bacaklarda belirti verir ancak vücudun diğer bölgelerinde de ortaya çıkabilir. Klinik pratikte en yaygın görülen vaskülitir. Lökositoklastik vaskülit pek çok nefrolojik hastalıklarla birlikte seyredebilir. Ancak lökositoklastik vaskülit olarak gelen nefrotik sendromlu hastada fokal segmental glomerüloskleroz görülmesi beklenmeyen bir durumdur. Fokal segmental glomerülosklerozda glomerüler hasara ve glomerülosklerozu yol açan etyolojik ajanlar veya mekanizmaların çoğu bilinmemektedir. Onsekiz yaşında her iki üst ve alt ekstremitelerde döküntü ve kızarıklık, her iki bacaklarda şişlik şikayetleri ile kliniğimize başvuran hastaya lökositoklastik vaskülit tanısı konuldu. Nefrotik düzeyde proteinüri olan hastanın böbrek biyopsisinde ise fokal segmental glomerüloskleroz tespit edildi.

ANAHTAR KELİMELEER: Fokal segmental glomerüloskleroz, lökositoklastik vaskülit, nefrotik sendrom

Abstract

Leukocytoclastic vasculitis refers to the inflammation of small blood vessels in the body. It usually manifests in the skin, particularly in the legs, but it may also occur in other areas. It is the most common vasculitis seen in clinical practice. Leukocytoclastic vasculitis can progress together with many nephrological diseases. However, focal segmental glomerulosclerosis is unexpected cause of nephrotic syndrome at a case admitted about leukocytoclastic vasculitis. Etiologic agents or mechanisms that initiate glomerular injury and lead to glomerulosclerosis are largely unknown in focal segmental glomerulosclerosis. An eighteen years old patient who presented to our clinic with skin eruption and rushes of both lower and upper extremities and edema of lower extremities had been diagnosed leukocytoclastic vasculitis. The patient with nephrotic range proteinuria, renal biopsy reveal.

KEYWORDS: Focal segmental glomerulosclerosis, leukocytoclastic vasculitis, nephrotic syndrome

Giriş

Lökositoklastik vaskülit, küçük damarları tutan, venül, arteriyol ve kapillerlerin inflamasyonu ile karakterize klinik olarak geniş spektrumlu kutanöz lezyonların görüldüğü bir vaskülitir. Lökositoklastik vaskülit ilaçlara, enfeksiyonlara, sistemik lupus eritematozis gibi kollajen doku hastalıklarına, malignitelere sekonder olabileceği gibi bazen idiyopatik de görülebilir (1). Başlıca klinik bulgular pruritis, palpabl purpura, makulopapuler döküntüler, ürtiker, püstül, iskemiye sekonder gelişen ülserasyonlardır (2). Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) glomerüllerin bir kısmında skar oluşturarak renal yetersizliğe yol açan proteinüri ile klinik bulgularının şekillendiği bir hastalıktır. FSGS idiyopatik olabildiği gibi çeşitli farklı nedenlere sekonder olarak da görülebilir. FSGS'ye yol açabilen sebepler, eroin kullanımı, HIV enfeksiyonu, orak hücreli anemi, vesiköüretal reflü, obezite olarak sayılabilir (3). Lökositoklastik vaskülit olgularında nefrotik sendrom etyolojisi açısından FSGS beklenmeyen bir nedendir. Bizim vakamızda lökositoklastik vaskülit ile gelen hasta, nefrotik sendrom etyolojisi açısından araştırıldı ve biyopsiden önce nedeni bulunamadı. Renal biyopsi sonucu ise beklenmedik bir sonuç olarak geldi. Renal biyopsi patoloji raporunda vasküler yapılar da inflamasyon yoktu, nefrotik sendrom nedeni FSGS olarak tespit edildi.

12. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 2010

Yazışma adresi / Correspondence to: Dr. Abdülkerim Furkan Tamer, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Tel. / Phone: +90 505 558 69 48 e.posta / e.mail: aftamer@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 13.05.2013 • Kabul Tarihi / Accepted: 15.05.2014

©Telif Hakkı 2014 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine www.adutfd.org web sayfasından ulaşılabilir. / ©Copyright 2014 by Adnan Menderes University Faculty of Medicine - Available online at www.adutfd.org

Olgu sunumu

Onsekiz yaşında erkek hasta kliniğimize yaklaşık bir aydır olan yemeklerle ilişkisiz tüm karnı tutan ağrı, tüm vücudunda yaygın kırmızı renkte basmakla solan döküntü, karında ve her iki bacaklarda şişlik şikayetleri ile başvurdu. Yaklaşık 4 yıldır günde bir paket kadar sigara içmekte olan hastanın ilaç veya madde kullanımı öyküsü yoktu. Ateş 36.5 °C, nabız 110/dakika (ritmik), tansiyon arteriyel 150/80 mmHg olarak ölçüldü. Bilateral el ve bacakların ekstansör yüzeylerinde, bilateral gluteal bölgede, yer yer makulopapuler raş şeklinde, yer yer de palpabl purpura şeklinde lezyonları mevcuttu. Batın muayenesinde perküsyonla umblikusun 2 cm altından itibaren açıklığı yukarı bakan matite alanları mevcuttu. Bilateral pretibial ++/++ gode bırakan ödemleri mevcuttu. Lökosit: 16500 /mm³, Hgb: 11 g/dL, Htc: %33, Trombosit: 234000 /mm³, bun: 32 mg/dL, kreatinin: 0.79, Na: 137 mmol/L, K: 5 mmol/L Ca: 7.5 mg/dL, P: 4.4 mg/dL ast: 28 IU/L, alt: 45 IU/L, Idh: 356 IU/L, t. bil: 0.2 mg/dL d. bil: 0.1 mg/dL, total protein: 4 g/dL, albumin: 1.9 g/dL, sedimentasyon: 40 mm/saat olarak tespit edildi. İdrar mikroskopisinde 4 lökosit, 24 eritrosit görüldü. 24 saatlik idrar proteini 9 g/gün olarak bulundu. Ferritin: 286 ng/mL, crp: 3 mg/dL, vitamin B12: 234 pg/mL, folik asit: 20 ng/ml olarak bulundu. Periferik kan yaymasında %84 nötrofil, %11 lenfosit, %2 monosit, %3 eosinofil vardı, hipokromi, mikrositoz, poikilositoz görüldü, trombosit +4 pozitif. Göğüs grafisi normaldi. Batın ultrasonografisinde her iki böbrek normal boyutlardaydı, patolojik bulgu saptanmadı. Gönderilen hepatit belirteçleri negatif olarak geldi. Anti-HIV negatifti. Romatoid faktör, anti-ccp, anti nükleer antikor, anti ds-dna, p-anca, c-anca değerleri negatif olarak geldi. Eko kardiyoğrafisinde patolojik bulguya rastlanmadı. Vücudundaki lezyon yerlerinden biyopsi alındı. Cilt biyopsisinde ışık mikroskopide molimorf nüveli lökosit ve mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü. İmmünflöresan incelemede IgA depositleri ile beraber diğer immünflöresan bulguları negatif tespit edildi. Patolojik sonuç lökositoklastik vaskülit olarak değerlendirildi. Böbrek biyopsisi yapıldı, histokimyasal olarak glomerüllerin bazı segmentlerinde skleroz, glomerüllerin mezengiumunda nötrofil infiltrasyonu, tubulusların lümenlerinde ve interstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu izlendi, vasküler yapılarda patoloji görülmedi, IgA negatif, IgM glomerüllerde +1 pozitif, IgG glomerüllerde +1 lineer pozitif, C3c glomerüllerde lineer +1 pozitif izlendi, fokal segmental glomerüloskleroz bulguları gösteren böbrek dokusu olarak değerlendirildi. Hastaya 3 gün boyunca 750 mg/gün prednisolon verildi. Ardından siklofosamid 500 mg intra venöz verildi. Ramipril 2.5 mg tb 1x1, furosemid 40 mg tb 1x1 başlandı. 24 saatlik protein miktarı 5.3 g/gün'e geriledi. Prednisolon dozu yavaş yavaş azaltılarak idame dozuna geçildi. 2 hafta sonra kontrol gelmesi önerilerek taburcu edildi. Hastaya klinik özellikleri nedeniyle durumunun tıp dergisinde sunulacağı ve yayınlanacağı anlatıldı, hastanın onayı alındı.

Tartışma

Lökositoklastik vaskülit süperfisiyal kapiller ve post-kapiller venüllerin inflamatuvar tutulumu ile damar duvarında hasar oluşturarak hemoraji ve iskemik olaylara yol açan bir hastalıktır. Lökositoklastik vaskülit tanısı klinik, laboratuvar ve histolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konulur (4). Bizim vakamızda hastanın Anca değerinin negatif olması, cilt biyopsisinde IgA depositlerinin görülmemesi, kriyoglobulin tespit edilmemesi lökositoklastik vaskülit tanısını düşündürmüştür. Ayırıcı tanıda benzer klinik bulgularla seyreden pek çok hastalık akılda tutulmuştur. Örneğin hastanın genç olması nedeniyle Henoch-Schönlein purpurası düşünülmüş ancak cilt ve böbrek biyopsilerinde direkt flöresan yöntemle IgA depositleri görülmeince

Henoch-Schönlein purpurası tanısından uzaklaşmıştır. Bu hastada anca negatifliği, alt ve üst solunum yollarına ait patolojik klinik bulgularının olmaması da Wegener hastalığından uzaklaştırmıştır. Yine Churg-Strauss sendromunda da benzer cilt bulguları görülebilir ancak Churg-Strauss sendromunun pulmoner patolojik bulgularla seyretmesi, eosinoflik infiltrasyonların görülmesi beklenir (5).

Kutanoz vaskuliti taklit eden psödo vaskülit durumlarının da benzer klinik ve laboratuvar bulgularla karşımıza çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Enfektif endokardit, kolestrol embolisi, antifosfolipid sendromu, dissemine intravasküler koagülasyon gibi birtakım hastalıklar da benzer cilt bulgularıyla seyredebilir ancak bu hastalıklarda cilt biyopsilerinde vasküler inflamasyon görülmez. Yine bu hastalıklarda da cilt bulgularıyla beraber proteinüri görülebilir (5).

Fokal segmental glomerüloskleroz glomerüllerin bir kısmında oluşan segmental skar ile karakterize böbrek hasarı ile seyreden klinik bulgularının büyük çoğunluğu proteinüri ile şekillenen ve kronik renal yetersizlik ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. Fsgs'de bozulmuş immünit eden sorumlu olabileceği düşünülmüş olası bir takım mekanizmalar vardır. FSGS herhangi bir fokal glomerüler hasarın iyileşme fazında görülebilir. Örnek olarak fokal proliferatif lupus nefriti, IgA nefropatisi ve küçük damar vaskülitleri sayılabilir. Bunlarda veya bu gibi diğer renal hastalıklarda, trombositlerden ve glomerüler hücrelerden transforming growth faktör beta (TGF-β) salınımı progresif renal hasarda önemli rol oynuyor olabilir (6).

Tsai TC ve arkadaşları sjogren sendromlu lökositoklastik vaskülit gelişen bir olguda proteinüri gelişmesi üzerine yapılan böbrek biyopsisinde kresentik formasyonlu IgA glomerulonefriti çıktığını rapor etmişlerdir (7). Bizim vakamızda hem cilt biyopsisinde hem de böbrek biyopsisinde IgA birikimleri görülmemiş olup bu yüzden Henoch-Schönlein purpurası ve IgA nefropatisi düşünülmemiştir.

Engel F ve arkadaşları Parvovirüs B19 primer infeksiyonunu takip eden lökositoklastik vaskülit vakasını bildirmiş olup aynı vakanın 5 g/gün proteinürisi oluşması üzerine yapılan renal biyopsi raporunun mezengiyal IgA depositleri ile seyreden glomerüleneftit olarak geldiğini bildirmiştir. Parvovirüs B19 'un poliarteritis nodosa, Wegener Gramulomatozisi, lökositoklastik vaskülit gibi vaskülitlerde şüpheli etyolojik ajan olabileceğinden bahsedilmiştir. Bu vakada spesifik Parvovirus B19 IgM tespit edilmesi ve vaskülit ile ilişkili diğer faktörlerin olmaması Parvovirüs B19' un altta yatan neden olabileceği düşünülmüştür (8).

Yanai-Berar N ve arkadaşları influenza aşısının yapıldıktan sonra artralji, myalji, purpura nedenleri ile acil servise başvuran hastanın böbrek biyopsisinde pauci-immun glomerulonefrit ile ilişkili nekrotizan vaskülit tespit edildiğini bildirmiş, influenza aşısının vaskülit ve glomerulonefrite yol açtığını rapor etmişlerdir (9). Bizim vakamızda ise hastanın böyle bir hikayesi yoktu.

Saekia T ve arkadaşları membranöz nefropati gelişen bir hastanın remisyonundan yaklaşık 17 yıl sonra ürtiker ve proteinüri ile başvurması üzerine cilt biyopsisinin lökositoklastik vaskülit, böbrek biyopsisinin de membranoproliferatif Glomerulonefrit geldiğini bildirmişlerdir (10).

Mandhadi R ve arkadaşları intravenöz ilaç kullanımı olan alt ekstremiteelerde raş, şişme ve palpe edilebilir purpura ile gelen 46 yaşındaki

bayan hastanın cilt biyopsisinde lökositoklastik vaskülit geldiğinden bahsetmişlerdir. Aynı hastada akut böbrek yetersizliğinin metabolik belirtilerinin olduğunu ancak hastada dissemine intravasküler koagülasyon veya trombolitik trombositopenik purpura bulgularının olmadığını, HIV ve hepatit C'nin pozitif olduğunu belirtmişlerdir. Bu hastada kompleman düzeyleri düşük gelmiş, kriyoglobulin negatif, antinötrofilik sitoplazmik antikorlar ise pozitif tespit edilmiştir. Böbrek biyopsisinde herhangi bir immünolojik tutulum negatif değerlendirilmiş, yalnızca glomerüloskleroz görülmüştür. Bu hastada hepatit C ve/veya HIV enfeksiyonu tarafından indüklenen nefropati ve vaskülit düşünülmüştür (11). Hastamızda hepatit B, hepatit C ve HIV serolojileri negatif gelmiş olup vakamızda da immünolojik aktivasyon sonucu lökositoklastik vaskülit, nefropati ve glomerüloskleroz geliştiği düşünülmüştür.

Lökositoklastik vaskülit olgularında nefrotik sendrom etyolojisi açısından FSGS beklenmeyen bir nedendir. Vakamızı ilginç kılan, hastanın cilt biyopsisinde lökositoklastik vaskülit bulguları, vasküler inflamasyon görülürken böbrek biyopsisinde vasküler inflamasyona rastlanmamış olmasıdır. Vakamızda cilt bulgularıyla beraber nefrotik düzeyde proteinüri ile gelen hasta lökositoklastik vaskülit olarak değerlendirilip nefrotik sendrom etyolojisi açısından araştırıldı ve biyopsiden önce nedeni bulunamadı. Renal biyopsi sonucu ise beklenmedik bir sonuç olarak geldi. Renal biyopsi patoloji raporunda vasküler yapılarda inflamasyon yoktu, nefrotik sendrom nedeni FSGS olarak tespit edildi. FSGS patofizyolojisinde bozulmuş immünitenin rolü düşünülürse, bu bozulmuş immüniteye sekonder hastada kutanoz vasküler inflamasyon ve lökositoklastik vaskülit gelişmiş olabileceği düşünülmüştür. Olgumuzda karın ağrısı şikayeti non spesifik olduğundan ve başka hiçbir gastrointestinal sistem semptom veya belirtisi görülmediğinden intestinal vaskülit açısından ileri inceleme gerekli görülmemiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study.

Informed Consent: Written informed consent was obtained patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - A.F.T., M.K.; Design - A.F.T., H.E.; Supervision - R.A.S., M.K.; Data Collection&/or Processing - A.F.T., L.K.; Analysis&/or Interpretation - A.F.T., L.K.; Literature Search - A.F.T., E.G., A.U.; Writing - A.F.T.; Critical Reviews - R.A.S., M.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.F.T., M.K.; Tasarım - A.F.T., H.E.; Denetleme - R.A.S., M.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.F.T., L.K.; Analiz ve/veya yorum - A.F.T., L.K.; Literatür taraması - A.F.T., E.G., A.U.; Yazıyı yazan - A.F.T.; Eleştirel İnceleme - R.A.S., M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Wasserman AM, Sarantopoulos GP, Khanna D. Fungal Leukocytoclastic Vasculitis as a Presentation of Systemic Vasculitis in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 383-6. [\[CrossRef\]](#)
2. Kim JH, Moon JI, Kim JE, Choi GS, Park HS, Ye YM, Yim H. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis due to anti-tuberculosis medications, rifampin and pyrazinamide. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2: 55-8. [\[CrossRef\]](#)
3. Apel GB. Glomerular Disorders. In: Goldman L, Ausiello D: Cecil textbook of medicine (22nd ed). Global Medicine publ, USA, 2004; 726-28.
4. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology* 2010; 56: 3-23. [\[CrossRef\]](#)
5. Kawakami T. New algorithm (KAWAKAMI algorithm) to diagnose primary cutaneous vasculitis. *Journal of Dermatology* 2010; 37: 113-24. [\[CrossRef\]](#)
6. Yoshioka K, Takemura T, Murakami K, ve ark. Transforming growth factor-beta protein and mRNA in glomeruli in normal and diseased human kidneys. *Lab Invest* 1993; 68: 154-63.
7. Tsai TC, Chen CY, Lin WT, Lee WJ, Chen HC. Sjogren's Syndrome Complicated with IgA Nephropathy and Leukocytoclastic Vasculitis. *Ren Fail* 2008; 30: 755-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Engel F, Maradeix S, Braun-Parvez L, Lipsker D, Cribier B. Leukocytoclastic vasculitis with severe renal involvement following Parvovirus B19 primary infection. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134: 160-3. [\[CrossRef\]](#)
9. Yanai-Berar N, Ben-Itzhak O, Gree J, Nakhoul F. Influenza vaccination induced leukocytoclastic vasculitis and pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2002; 58: 220-3. [\[CrossRef\]](#)
10. Saekia T, Uenob M, Shimadab H, ve ark. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis after complete remission of membranous nephropathy. *Nephron* 2001; 88: 174-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Mandhadi R, Kodumuri V, Arora R, Singh PP, Adigopula S, Chua S. A Case of palpable purpura and nephropathy: Occam's Razor or Hickam's Dictum. *Am J Ther* 2011; 20: 572-5. [\[CrossRef\]](#)