

İleri Yaştaki Bir Olguda Kresentik Henoch-Schönlein Purpurası Nefriti ve p-ANCA Pozitifliği

Crescentic Henoch-Schonlein Purpura Nephritis and p-ANCA Positivity in a Case with Advanced Age

ÖZ

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) sıklıkla çocuklarda görülen, purpurik döküntü, artrit, nefrit ve gastrointestinal semptomlar ile karakterize sistemik küçük damar vaskülitidir. Yazıda perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) pozitifliği saptanan ileri yaş kresentik HSP nefriti olgusu sunulmuştur.

Olgu 78 yaşında ve erkek idi. İdrarda azalma, nefes darlığı, karın ağrısı, eklem ağrısı ve ödem yakınmaları ile hastanemize başvurdu. Fizik bakıda gluteal bölgede ve her iki alt ekstremitede purpura tarzında döküntüler vardı. Böbrek yetmezliği, proteinüri ve hematüri saptandı. Nefroloji kliniğine yatırıldı ve hemodiyaliz tedavisine başlandı. Cilt biyopsisinde damar duvarlarında granüler IgA depolanması ve böbrek biyopsisinde kresentik IgA saptandı. Kresentik HSP nefriti düşünüldü. Serum kompleman düzeyleri normal sınırlarda ölçülen olguda p-ANCA pozitifliği saptandı. Plazmaferez tedavisi ile birlikte damardan yüksek doz metilprednizolon ve siklofosfamid tedavisi uygulandı.

HSP sistemik bir küçük damar vaskülitisi olmasına rağmen serum kompleman düzeyleri genellikle normaldir ve ANCA negatiftir. Literatürde çok nadir de olsa ANCA pozitifliği saptanan HSP olguları bildirilmiştir. HSP'de saptanan ANCA pozitifliğinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Kresentik HSP nefriti olgularında genellikle yüksek doz kortikosteroidlerle kombine edilen immünsüpresif ajanlar ve plazmaferez tedavisi önerilmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Henoch-Schönlein purpurası, Kresentik glomerulonefrit, P-ANCA

ABSTRACT

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is a vasculitis characterized by purpuric rash, arthritis, nephritis and gastrointestinal symptoms and it is generally seen in children. We report here a case of crescentic HSP nephritis with perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) positivity.

Our case was 78-year-old man. He had admitted to hospital with complaints of oliguria, dyspnea, abdominal pain, arthralgia and edema. Purpuric eruptions were observed on the gluteal region and lower extremities on physical examination. He had renal failure, proteinuria and hematuria. Hemodialysis treatment was begun after hospitalisation. Granular deposits of IgA were found in vessel walls of the skin and crescentic IgA nephritis was detected in biopsy. He was considered to be suffering from crescentic HSP nephritis. Complement levels were normal, but p-ANCA was positive. High doses of methylprednisolone and cyclophosphamide were administered in addition to plasmapheresis.

Although HSP is a small vessel vasculitis, serum complement levels are generally normal and ANCA is negative. Only a few cases of HSP with ANCA positivity have been reported in the literature. The reason of the ANCA positivity in patients with HSP is not exactly known.

High-dose corticosteroids in combination with immunosuppressive agents and plasmapheresis are generally recommended in cases of crescentic HSPN nephritis.

KEY WORDS: Henoch-Schönlein purpura, Crescentic glomerulonephritis, P-ANCA

Serkan YILDIZ¹
Evrin BOZKAYA¹
Mehtat ÜNLÜ²
Caner ÇAVDAR¹
Aykut SİFİL¹
Ali ÇELİK¹
Sülen SARIOĞLU²
Taner ÇAMSARI¹

- 1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
- 2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

21-25 Ekim 2015 tarihlerinde Antalya'da düzenlenmiş olan 32. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.



Geliş Tarihi : 25.01.2016
Kabul Tarihi : 24.04.2016

Yazışma Adresi:
Serkan YILDIZ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel : +90 505 525 16 84
E-posta : serkan.yildiz@gmail.com

GİRİŞ

Henoch-Schönlein purpurası (HSP); sıklıkla çocukluk döneminde olmak üzere her yaşta görülebilen, sıklıkla cilt, gastrointestinal sistem, eklemler ve böbrekleri tutan immün kompleks aracılı küçük damar vaskülitidir (1). HSP’de böbrek tutulumu izole mikroskopik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar değişebilir (2). Erişkinlerde böbrek tutulumu daha sıktır, daha şiddetli seyreder ve kalıcı hasarı oluşturma olasılığı daha yüksektir (3).

Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler, küçük ve orta büyüklükteki damarların nekrotizan vaskülitiiyle karakterize hayatı tehdit eden hastalıklardır (4). ANCA ilişkili vaskülitler üç farklı tipte karşımıza çıkabilir: granümatöz polianjiitis (Wegener Granümatozu olarak da bilinir), mikroskopik polianjiitis ve Churg-Strauss Sendromu (5).

ANCA testlerinin yaygın kullanımıyla birçok hastalıkta pozitif sonuç elde edilmiştir. Goodpasture sendromu, IgA nefropatisi, HSP, akut interstisiyel nefrit, akut poststreptokoksik glomerülonefrit, Kawasaki hastalığı, polikondritis, sistemik lupus eritematozus (SLE), Romatoid artrit, atriyal mikso, bakteriyel endokardit, ülseratif kolit ve primer sklerozan kolanjit de ANCA pozitifliği saptanmıştır (6).

Bu yazıda ileri yaşta kresentik HSP nefriti ile birlikte ANCA pozitifliği saptanan olgu sunulmuştur.

OLGU

78 yaşında erkek hasta idrarda azalma, nefes darlığı, karın ağrısı, eklem ağrısı ve ödem yakınmaları ile hastanemize başvurdu. Hastanın yakınmaları bir hafta önce başlamıştı. Karın ağrısı kolik tarzda, eklem ağrısı ise her dizde ve ayak bileklerinde idi. Her iki ayak sırtı ve bacakta başlayan şişlik giderek artmıştı. Hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitus (DM) öyküsü olmayan hastanın 2008 yılında akciğer kanseri nedeniyle başka bir merkezde yapılan sol lobektomi sonrası kemoterapi aldığı öğrenildi. Fizik bakıda yaşamsal bulgular olağan idi. Sol hemitoraksta solunum sesleri alınamadı. Her iki pretibial bölgede üç pozitif ödem saptandı. Her iki gluteal bölgede ve her iki alt ekstremitede purpura tarzında döküntüler vardı. Kan biyokimyasında kan üre azotu 100 mg/dL, kreatinin 7.1 mg/dL saptandı. Nefrotoksik ilaç maruziyeti olmayan hastanın böbrek hastalığı öyküsü de yoktu. Batın ultrasonografide sağ böbrek boyut, parankim kalınlığı, pelvikalisiyel yapıları olağan, ancak parankim ekojenitesi grade II artmıştı. Sol böbrek atrofik görünümdeydi. Tam kan sayımında hemoglobin 8.9 gr/dL, beyaz küre 7200/mm³, trombosit sayısı 631.000/mm³ saptandı. Kan gazı analizi metabolik asidoz ile uyumlu idi. Tam idrar tetkikinde proteinüri ve hematüri gözlemlendi. İdrar sedimentinde skuamöz epitel hücreleri, eritrosit ve nötrofil lökositler izlendi. Hastada ön tanıda hızlı ilerleyen glomerülonefrite ikincil gelişen akut böbrek yetmezliği (ABY) düşünüldü. Hemodiyaliz (HD) tedavisine başlandı ve nefroloji kliniğine yatırıldı. Dermatoloji bölümüne konsülte edildi ve cilt biyopsisi yapıldı.

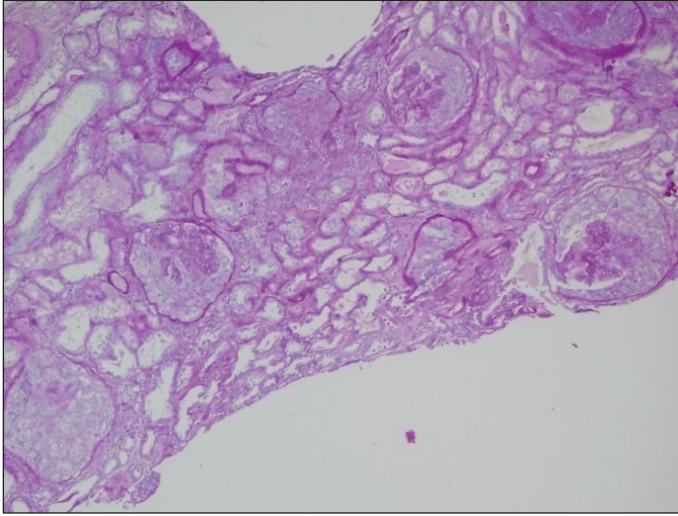
Histopatolojik değerlendirmede; ışık mikroskopisinde konfluen epidermal nekroz, immünfloresan (IF) incelemede damar duvarlarında IgG, IgA, C3 ve fibrinojen birikimi gözlemlendi. Vaskülit ile uyumlu deri biyopsi bulguları nedeniyle serum kompleman düzeyleri ve immüno serolojik testler istendi. Serum IgA düzeyi yüksek, kompleman düzeyleri normal sınırlarda olan hastada perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) pozitifliği saptandı. ANCA testi için indirekt IF ve antijen spesifik ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemleri kullanıldı. Miyeloperoksidaz enzimine karşı anti-nötrofil sitoplazmik antikor (MPO-ANCA) testi negatif idi. Hepatit serolojisi olağan idi. Serum albümin düzeyi 2.4 gr/dL olan hastanın 24 saatlik idrar analizinde 12 gr/gün proteinüri saptandı. Böbrek işlev bozukluğu, proteinüri ve hematüri nedeniyle böbrek biyopsisi yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede; ışık mikroskopisinde toplam glomerül sayısı 27 idi, 22 glomerülde ekstrakapiller proliferasyon (13 sellüler, 9 dolunay) oluşumu ve mezangial matrikste genişleme saptandı. IF incelemede ise glomerül bazal membran ve mezangiyumda IgA birikimi vardı (Şekil 1,2). İmmün kompleks aracılı vaskülit ile uyumlu cilt ve böbrek biyopsisi bulguları olan hastada kresentik HSP nefriti düşünüldü. Hastaya damardan yüksek doz metilprednizolon (500 mg/gün, 3 kez) tedavisi, sonrasında damardan siklofosfamid (250 mg) tedavisi uygulandı. Klinik izlemi sırasında toplam 14 seans plazmaferez tedavisi uygulandı. Klinik izlemde HD tedavisine devam edildi. Genel durumu düzelen, yakınmaları kaybolan ve cilt döküntüleri gerileyen hasta ayaktan takip ve tedavi (ağızdan steroid, damardan aylık siklofosfamid) edilmek üzere taburcu edildi. Taburculuk sonrası bir yıl geçmiş olmasına rağmen, hastanın böbrek işlevleri düzelmemiş olup HD tedavisine ayaktan devam edilmektedir.

TARTIŞMA

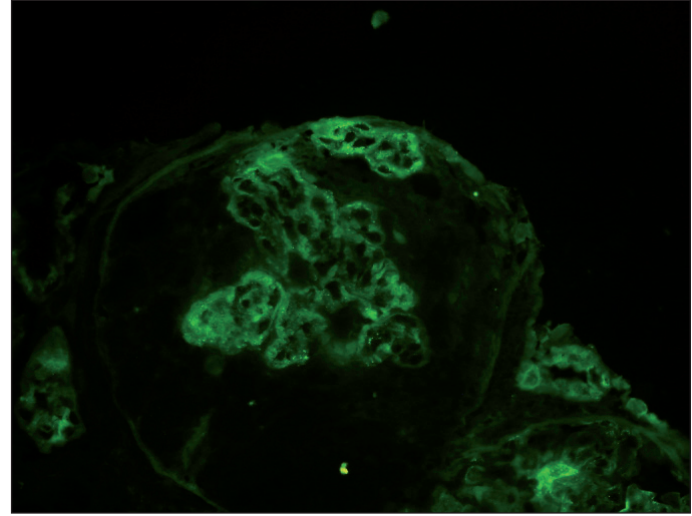
HSP; purpurik döküntü, artrit, nefrit ve gastrointestinal semptomlar ile karakterize sistemik bir küçük damar vaskülitidir. Çocukluk çağında sık görülür ve trombositopenik olmayan purpuranın en sık nedenidir (7). Erişkin dönemde görülme sıklığı çocukluk dönemine göre oldukça düşüktür (8).

Küçük damarları tutan ve damarda zedelenmeye yol açan bu hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. HSP’nin patogenezinde değişik antijenik uyarılarla oluşan immün kompleksler damar duvarına yerleşerek inflamasyon sürecini başlatır ve vasküler hasar ortaya çıkar (9). Klinik seyrinde genellikle kendiliğinden düzelme görülebileceği gibi ciddi gastrointestinal, böbrek ve merkezi sinir sistemi komplikasyonları ortaya çıkabilir.

HSP’nin en ciddi komplikasyonu böbrek tutulumudur (10). Hastalık başlangıcında inatçı döküntü ve şiddetli karın ağrısı görülen olgularda böbrek tutulumu daha sıktır. Böbrek tutulumu geçici izole mikroskopik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar değişen klinik spektrumda karşımıza çıkabilir (11). Hematüri nefritli olguların tamamında görülürken, proteinüri, nefrotik sendrom, HT ve ABY daha az sıklıkla



Şekil 1: Işık mikroskopisinde glomerüllerde mezangial genişleme, ekstrakapiller proliferasyon, sellüler ve fibrosellüler kresent (yarım ay) oluşumu (HEx10).



Şekil 2: İmmünfloresan incelemede glomerül bazal membran ve mezangiyumda IgA birikimi (x40).

görülmektedir. Erişkin dönemde ortaya çıkan hastalığın uzun dönemde kalıcı böbrek hasarı oluşturma olasılığı daha yüksektir (12).

HSP’de glomerüler patoloji izole IgA nefropatisinden ayırt edilemez (13). En sık saptanan ışık mikroskopisi bulgusu fokal proliferatif glomerülofrittir. Bunun dışında diffüz proliferatif glomerülofrit ve mezangioproliferatif glomerülofrit saptanabilir (14). Diffüz lezyonlar daha çok hastalığın ileri evrelerinde görülür. IF incelemede glomerüllerde IgA nefropatisindeki gibi IgA birikimi gözlenir (15). IgA nefropatisinden ayıran bir özellik IgG ile sıklıkla, IgM ile nadiren pozitiflik saptanmasıdır (16). Bu bulgulara kompleman komponentleri ve fibrinojen birikimi de eşlik eder. Fokal veya diffüz proliferatif glomerülofrit olgularında değişik oranlarda kresent oluşumu görülebilir. Szeto ve ark.nın (17) çalışmasında; böbrek biyopsisi yapılan HSP olgularında % 29 oranında kresent varlığı bildirmiştir. Kim ve ark.nın (18) yapmış oldukları çalışmada ise bu oran % 53 olarak rapor edilmiştir.

Bu yazıda sunulan 78 yaşındaki erkek olguda; böbrek işlev bozukluğu, proteinüri ve hematüri tablosu nedeniyle ön tanıda hızlı ilerleyen glomerülofrit düşünülmüştür. Böbrek yerine koyma tedavisine gereksinim duyulmuştur. Öykü, fizik muayene, deri ve böbrek biyopsileri ile birlikte kresentik HSP nefriti tanısı konulmuştur. İleri yaşta ortaya çıkan kresentik HSP nefriti olması nedeniyle, literatürde de önerildiği gibi; damardan yüksek doz kortikosteroid, siklofosfamid ve plazmaferez tedavisi uygulanmıştır.

ANCA ağırlıklı olarak IgG yapısında olup monositlerin ve özellikle nötrofillerin sitoplazmik granüllerine karşı gelişen otoantikorlardır (19). ANCA ilişkili vaskülitler terimi; ANCA pozitifliği olan ve birbirinden farklı ancak ortak bazı bulgulara

sahip olan hastalık grubunu tanımlar (20). Granülomatoz polianjiit, mikroskopik polianjiit ve Churg-Strauss Sendromu bu grup içinde yer almaktadır (21). Bu gruptaki hastalıklar özellikle küçük ve orta çaplı damarları tutar ve sıklıkla böbrek, akciğer ve periferik sinir sistemini etkiler. Vasküler hasar bölgelerinde immünglobulin birikimi yok denecek kadar az veya olmadığı için bu vaskülitleri tanımlamada “pausi-immün” terimi de kullanılmaktadır (22).

HSP küçük damar vaskülitisi olmasına rağmen serum kompleman düzeyleri genellikle normaldir ve ANCA serolojisi negatiftir (23). HSP ile ilgili yapılan geriye dönük çalışmalarda ANCA ile klinik birliktelik gösterilememiştir (24). Literatürde çok nadir de olsa ANCA pozitifliği saptanan HSP olguları bildirilmiştir.

Yu ve ark. (25) kresentik HSP nefriti tanısı konulan 76 yaşında bir erkek olguda MPO-ANCA pozitifliği saptamışlardır.

Boulis ve ark. (26) HSP tanısı konulan 51 yaşında bir erkek olguda proteinaz 3 enzimine karşı anti-nötrofil sitoplazmik antikor (PR3-ANCA) pozitifliği saptamışlardır.

Hong ve ark. (27) diyabetik nefropati zemininde HSP nefritine bağlı ABY gelişen erişkin hastada p-ANCA pozitifliği saptamışlardır. Hastanın iyileşme sürecinde p-ANCA’nın negatifleştiği görülmüştür.

Zhang ve ark. (28) HSP tanısı konulan 28 hastanın dokuzunda ANCA pozitifliği saptamışlardır. Dokuz hastanın ikisinde sitoplazmik anti-nötrofil sitoplazmik antikor (c-ANCA) pozitifliği, yedisinde ise p-ANCA pozitifliği vardır. ANCA pozitifliği saptanan hastaların HSP açısından klinik skorları daha yüksek bulunmuştur. ANCA pozitifliği saptanan hastaların tanı anındaki serum kreatinin düzeyleri ve 24 saatlik idrarda protein

atılımları anlamlı oranda daha yüksektir. Yazarlar ANCA pozitifliği saptanan HSP hastalarında semptomların daha ciddi ve HSP nefriti gelişimi olasılığının daha yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Shaw ve ark. (29) erişkin HSP olgularında IgA sınıfı ANCA pozitifliği ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Bu yazıda sunulan ileri yaş HSP olgusunda; serum Ig A düzeyi yüksek ve serum kompleman düzeyleri normal olmasına rağmen p-ANCA pozitifliği saptanmıştır. Ancak, olgunun böbrek biyopsisi bulguları immün komplekslerle oluşan kresentik glomerülonefrit ile uyumludur. Bu nedenle, olguda böbrek biyopsisinin IF incelemesinde immün depolanmanın çok az ya da hiç olmadığı pausi-immün kresentik glomerülonefrit düşünülmüştür.

HSP'de saptanan ANCA pozitifliğinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. ANCA'ların ana hedef antijenleri nötrofillerin azurofilik granülleri içerisinde yer almaktadır. HSP'nin akut faz döneminde tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) düzeylerindeki artışın ve regülatör T hücre sayısındaki azalmanın nötrofil ilişkili doku hasarına ve ANCA pozitifliğine yol açabileceği öne sürülmüştür (30).

Sonuç olarak, HSP kendiliğinden iyileşebilen, ancak bazen ölümle sonuçlanabilecek kadar ağır komplikasyonlara yol açabilen ve bazen de atipik seyir gösterebilen bir hastalıktır. Akut dönemde hastaların olası komplikasyonlar açısından çok yakın izlemi gereklidir. Erişkin yaşta ortaya çıkan olgularda HSP nefriti gelişimi olasılığının daha fazla olduğu akıld tutulmalıdır. Olgumuzda olduğu gibi kresentik HSP nefriti varsa genellikle yüksek doz kortikosteroidlerle kombine edilen immünsüpresif ajanlar ve plazmaferez tedavisi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yang YH, Yu HH, Chiang BL: The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: An updated review. *Autoimmun Rev* 2014;13:355-358
2. Davin JC: Henoch-Schönlein purpura nephritis: Pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:679-689
3. Ballinger S: Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:591-594
4. Kallenberg CG, Stegeman CA, Abdulahad WH, Heeringa P: Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: New possibilities for intervention. *Am J Kidney Dis* 2013;62:1176-1187
5. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF: Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30: i14-22
6. Savage J, Davies D, Falk RJ, Jennette JC, Wiik A: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: A review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 2000;57:846-862
7. Trnka P: Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health* 2013;49:995-1003
8. Ilan Y, Naparstek Y: Henoch-Schönlein purpura in children and adults: Is it one entity? *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:139-140
9. Park SJ, Suh JS, Lee JH, Lee JW, Kim SH, Han KH, Shin JI: Advances in our understanding of the pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura and the implications for improving its diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:1223-1238
10. Pohl M: Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2015;30:245-252
11. Kawasaki Y, Ono A, Ohara S, Suzuki Y, Suyama K, Suzuki J, Hosoya M: Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: Pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima J Med Sci* 2013;59:15-26
12. Patrignelli R, Sheikh SH, Shaw-Stiffel TA: Henoch-Schönlein purpura. A multisystem disease also seen in adults. *Postgrad Med* 1995;97:123-124
13. Floege J, Feehally J: Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:320-327
14. Pillebout E, Alberti C, Guillemin L, Ouslimani A, Thervet E (CESAR study group): Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura. *Kidney Int* 2010;78:495-502
15. Davin JC, Coppo R: Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:563-573
16. Poterucha TJ, Wetter DA, Grande JP, Gibson LE, Camilleri MJ, Lohse CM: A retrospective comparison of skin and renal direct immunofluorescence findings in patients with glomerulonephritis in adult Henoch-Schönlein purpura. *J Cutan Pathol* 2014;41:582-587
17. Szeto CC, Choi PC, To KF, Li PK, Hui J, Chow KM, Leung CB, Lui SF, Mac-Moune Lai F: Grading of acute and chronic renal lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Mod Pathol* 2001;14:635-640
18. Kim CH, Lim BJ, Bae YS, Kwon YE, Kim YL, Nam KH, Park KS, An SY, Koo HM, Doh FM, Lee MJ, Oh HJ, Yoo TH, Kang SW, Choi KH, Jeong HJ, Han SH: Using the Oxford classification of IgA nephropathy to predict long-term outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis in adults. *Mod Pathol* 2014;27:972-982
19. Kettritz R: How anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies activate neutrophils. *Clin Exp Immunol* 2012;169:220-228
20. Tesar V, Hruskova Z: ANCA-associated renal vasculitis - an update. *Contrib Nephrol* 2013;181:216-228
21. Khan I, Watts RA: Classification of ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:383
22. Bajema IM: Pathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 2011;164:14-16

23. 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;13:1271-1278
24. Robson WL, Leung AK, Woodman RC: The absence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1994;8:295-298
25. Yu JH, Lee KB, Lee JE, Kim H, Kim K, Jang KS, Park MH: A case of elderly-onset Crescentic Henoch-Schönlein purpura nephritis with hypocomplementemia and positive MPO-ANCA. *J Korean Med Sci* 2012;27:957-960
26. Boulis E, Majithia V, McMurray R: Adult-onset Henoch-Schönlein purpura with positive c-ANCA (anti-proteinase 3): Case report and review of literature. *Rheumatol Int* 2013;33:493-496
27. Hong SM, Chen YC, Hsueh S, Jenq CC, Fang JT, Yang CW, Tian YC: Adult-onset perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody-positive Henoch-Schönlein purpura in diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2009;22:164-170
28. Zhang Y, Wu YK, Ciorba MA, Ouyang Q: Significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in adult patients with Henoch-Schönlein purpura presenting mainly with gastrointestinal symptoms. *World J Gastroenterol* 2008;14:622-626
29. Shaw G, Ronda N, Bevan JS, Esnault V, Griffiths DF, Rees A: Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) of IgA class correlate with disease activity in adult Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:1238-1241
30. Kim JE, Shin JI: Positive c-ANCA in Henoch-Schönlein purpura: what is the mechanism? Comment on: Adult-onset Henoch-Schönlein purpura with positive c-ANCA (anti-proteinase 3): Case report and review of literature (*Rheumatol Int*. 2013 Feb; 33(2):493-496). *Rheumatol Int* 2014;34:1017