

Postižení ledvin při Henoch-Schönleinově purpře

MUDr. Jakub Zieg¹, MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.²

¹Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové

Henoch-Schönleinova purpura je nejčastější vaskulitidou v dětském věku projevující se kožními, kloubními, gastrointestinálními a renálními příznaky. Většina příznaků spontánně odezní, postižení ledvin však může být trvalé a je určujícím faktorem dlouhodobé prognózy. Účinná prevence nefritidy v současné době není známa a léčebné postupy dosud nejsou jednotné. Pro prognózu pacientů je důležité včasné rozpoznání renálního postižení a dlouhodobé sledování i po úpravě močových nálezů.

Klíčová slova: Henoch-Schönleinova purpura, nefritida, léčba.

Renal involvement in Henoch – Schönlein purpura

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is the most common vasculitis of childhood with skin, joint, gastrointestinal and renal symptoms. Although most features are self-limiting, renal involvement can be permanent and is a major factor of long-term prognosis. Currently there are no effective measures to prevent the onset of HSP nephritis, and similarly no commonly accepted therapeutic guidelines exist. Early recognition of renal involvement together with long term follow-up are essential for patient prognosis.

Key words: Henoch-Schönlein purpura, nephritis, treatment.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(3): 169–171

Úvod

Henoch-Schönleinova purpura (HSP) je nejčastěji se vyskytující vaskulitida dětského věku s incidencí 10–20 případů na 100 000 dětí za rok. Nejčastěji postihuje děti ve věku do 10 let, ale může se vyskytovat i v dospělosti (1). Poprvé bylo toto onemocnění popsáno Heberdenem v roce 1801 u 5letého chlapce s kožní purpurou, bolestmi břicha, hematurií a enteroragii (2). V roce 1837 nazval německý lékař Johan Schönlein syndrom kožní purpury s bolestí kloubů peliosis rheumatica. Jeho student Eduard Henoch v roce 1868 zaznamenal soubor 4 pacientů s příznaky břišní bolesti, krvavého průjmu a postižení ledvin (3).

Patogeneze

Příčina tohoto onemocnění není dosud známa. HSP se často objevuje v návaznosti na prodělanou infekci respiračního traktu. Onemocnění vzniká na základě interakce enviromentálních a genetických faktorů. Klíčovou roli v patogenezi onemocnění hraje abnormálně glykosylovaná molekula IgA1 (Gal-d IgA1), která vede k tvorbě imunokomplexů a jejich následnému ukládání ve stěně cév a v renálním mesangiu. Zvýšené hladiny imunokomplexů obsahujících IgA1 byly prokázány u pacientů s HSP (4). Předpokládá se, že v patogenezi HSP dále hraje roli aktivace komplementu alternativní cestou. Za účasti chemotaktinů dochází k infiltraci tkáně polymorfonukleárními leukocyty, tvorbě zánětu a nekróze cévních stěn s následnou trombózou cévy, která se histologicky manifestuje jako leukocytoklastická vaskulitida. Klinicky se HSP projevuje posti-

žením kůže, kloubů, ledvin, břišní symptomatologií a vzácně se vyskytujícími příznaky.

Klinické příznaky HSP

- postižení kůže (u 100% pacientů): hmatná purpura s maximem výskytu na bérkách, kolem kotníků, na zadní části stehna a na hýždích
- postižení kloubů (u 75 % pacientů): artritida, artralgie, otoky kloubů
- postižení ledvin (u 30–40 % pacientů): mikroskopická hematurie, proteinurie, nefrotický syndrom, nefritický syndrom
- abdominální příznaky (u 50–70 % pacientů): bolesti břicha, zvracení, meléna, vzácně intususcepce, perforace střeva
- vzácné příznaky: testikulární otok a bolest, postižení centrálního nervového systému, myokardu, plicní hemoragie

EULAR/PreS kritéria pro diagnózu HSP (7)

Hmatná purpura v přítomnosti alespoň 1 z následujících 4 kritérií:

Difúzní bolest břicha

Biopsie prokazující v imunofluorescenci převážně IgA

Artritida nebo artralgie

Nefropatie (hematurie a/nebo proteinurie)

Renální postižení

Renální postižení (HSPN) se obvykle manifestuje do 1 měsíce, u naprosté většiny pacientů do půl roku od začátku choroby. Nejčastějším nálezem je izolovaná mikroskopická nebo makroskopická hematurie, hematurie a proteinurie

různého stupně s nebo bez nefrotického syndromu, akutní nefritický syndrom a v nejzávažnějším případě může onemocnění probíhat pod obrazem rychle progredující glomerulonefritidy. K postižení ledvin dochází asi u třetiny až poloviny pacientů s HSP, k progresi do konečného stadia chronického selhání ledvin dochází u 1–7 % pacientů. Histologicky je onemocnění charakterizováno obrazem mezangioproliferativní glomerulonefritidy, někdy s nekrotizací, sklerózou a tvorbou srpků v závislosti na aktivitě nemoci (tabulka 1). V imunofluorescenčním vyšetření prokazujeme IgA a C3 v mezangiu a cévní stěně (5).

Renální onemocnění je u pacientů s HSP rozhodujícím faktorem pro prognózu onemocnění, proto je snaha určit faktory rizika vzniku HSPN a přechodu tohoto onemocnění do chronicity (6, 7). Rizikové faktory vzniku HSPN shrnuje tabulka 2. Faktory představující riziko přechodu onemocnění do chronického postižení ledvin shrnuje tabulka 3. Pacienti s nefritickým/nefrotickým syndromem mají větší pravděpodobnost trvalého postižení ledvin než pacienti s mikroskopickou hematurií nebo lehkou proteinurií na začátku onemocnění. Snížená vstupní glomerulární filtrace je také nepříznivým prognostickým ukazatelem (8). Coppo, et al. považuje míru proteinurie v průběhu dalšího sledování pacienta za hlavní faktor určující progresi renálního postižení a nepřikládá takový vliv histologickému nálezu (9). V některých publikovaných studiích však histologický nález ledvinné biopsie nekoreloval s klinickým nálezem ani s prognózou

Tabulka 1. Histologická klasifikace HSPN

1. stupeň	minimální změny glomerulů
2. stupeň	mesangiální proliferace bez přítomnosti srpků
3. stupeň	a) fokální proliferace/skleróza, < 50 % srpků b) difuzní proliferace/skleróza, < 50 % srpků
4. stupeň	a) fokální proliferace/skleróza, 50–75 % srpků b) difuzní proliferace/skleróza, 50–75 % srpků
5. stupeň	a) fokální proliferace/skleróza, > 75 % srpků b) difuzní proliferace/skleróza, > 75 % srpků
6. stupeň	pseudomembranoproliferativní léze

onemocnění. Přítomnost pokročilého histologického nálezu byla popsána u pacientů s mikro/makroskopickou hematurií a non-nefrotickou proteinurií (10, 11).

Prevence HSPN

Možnost prevence nefritidy v době diagnózy HSP je stále řešenou otázkou. Účinností kortikoidů v prevenci HSPN se zabývalo 7 retrospektivních a 5 randomizovaných prospektivních studií s podáním prednisonu v dávce 1–2,5 mg/kg/den po dobu 1–3 týdnů. V necelé polovině těchto studií byl prokázán efekt časného podání kortikoidů, většina studií však účinnost kortikoidů na rozvoj renálního postižení neprokázala. Na základě recentní metaanalýzy 4 randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) nelze doporučit podání kortikoidů v prevenci HSPN (12). Krátkodobé podání kortikoidů má však efekt na zmírnění závažnosti a délky trvání kloubních a abdominálních příznaků.

Léčba středně závažně probíhající HSPN

Mírné formy HSPN s nálezy izolované mikroskopické hematurie nevyžadují léčbu. Středně závažně probíhající HSPN je většinou charakterizovaná nálezem nefrotického nebo nefritického syndromu či non-nefrotické proteinurie, normální renální funkcí a nálezem méně než 50 % srpků v biopsii ledvin. V léčbě se nejčastěji používá prednison, v závislosti na histologické závažnosti potom pulzy metylprednisolonu (MP) a cyklofosfamid. Japonská studie z poslední doby prokázala léčebný vliv časné tonzilektomie v kombinaci s léčbou MP, prednisonem a cyklofosfamidem (13). Dále byl popsán efekt podávání rybího oleje a ACE inhibitoru na pokles proteinurie (14). Uvedené studie se týkají malého počtu pacientů s různou mírou závažnosti onemocnění. Zatím nejsou k dispozici jednotná léčebná doporučení a k určení terapeutických postupů bude nutno vyčkat výsledků multicentrických randomizovaných kontrolovaných studií (15).

Léčba těžce probíhající HSPN

Těžce probíhající HSPN je charakterizovaná smíšeným nefroticko-nefritickým syndromem a sníženou funkcí ledvin, často probíhá pod obrazem RPGN. V histologickém vyšetření nacházíme více než 50 % srpků. Současné protokoly používané v léčbě jsou většinou kombinací steroidů s jedním nebo více imunosupresivy (cyklofosfamid, azathioprin, cyklosporin A, mykofenolát mofetil). Niaudet, et al. popsal velmi dobrý účinek podání 3 pulzů metylprednisolonu s následným 3,5měsíčním užíváním prednisonu a zařazením cyklofosfamidu při závažném histologickém nález (16). V randomizované kontrolované studii na 56 dětech s proteinurií a/nebo se sníženou glomerulární filtrací se závažným histologickým nálezem (stupeň 3 a více dle ISKDC klasifikace) nebyl prokázán efekt podávání cyklofosfamidu na zpomalení progresu do ESRD (5). Léčebná kombinace kortikoidů s azathioprinem vedla k lepším výsledkům než léčba samotnými kortikoidy (17). Nekontrolovaná studie na malém počtu pacientů prokázala příznivý efekt cyklosporinu A u těžkých forem HSPN. Tato léčba vedla k poklesu proteinurie i snížení indexu aktivity v histologickém obrazu (18). V poslední době bylo dosaženo velmi slibných léčebných úspěchů s využitím plazmaferézy (PF). Ukazuje se, že v případě PF je důležité časné zahájení léčby. Některé studie popisují i velmi dobrý účinek PF samotné bez nutnosti užívání imunosuprese s možností vyhnout se nežádoucím účinkům dlouhodobého podávání imunosupresiv (19).

Závěr

Postižení ledvin u pacientů s HSP je určujícím faktorem pro prognózu onemocnění. Renální postižení může probíhat mírně s kompletní úpravou močových nálezů, u části pacientů však jde o závažné onemocnění s rizikem progresu do konečného stadia chronického selhání ledvin. U pacientů s klinickými známkami střed-

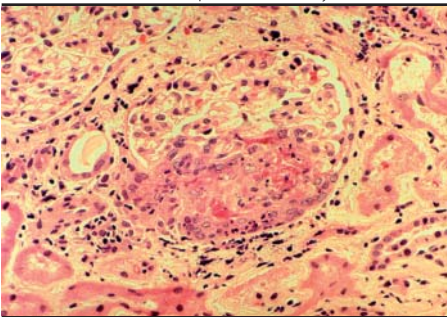
Tabulka 2. Rizikové faktory vzniku HSPN

perzistující a rekurentní kožní purpura
závažná abdominální symptomatologie
věk > 5 let
snížená aktivita faktoru XIII

Tabulka 3. Rizikové faktory trvalého poškození ledvin u HSPN

věk > 7 let
iniciální renální insuficience
přítomnost > 50 % srpků
nefrotický syndrom
nefritický a/nebo nefriticko-nefrotický syndrom
perzistující proteinurie
hypertenze

Obrázek 1. Histologický obraz fokálně segmentální HSPN u 12letého chlapce, hematoxylin-eosin



ně závažné a závažné HSPN je důležité včasné odeslání na nefrologické pracoviště k zahájení léčby. Pacienti s HSP by měli být dlouhodobě sledováni pro riziko renálního postižení v delším časovém odstupu od manifestace choroby a navíc mírné klinické příznaky nemusí vždy korelovat s dobrou prognózou. Účinná prevence HSPN doposud není známa, kortikoidy jsou využívány spíše k ovlivnění kloubních a abdominálních příznaků. K navržení jednotnějších léčebných postupů a nalezení účinné léčby HSPN jsou nutné další RCT.

Literatura

1. Bogdanović R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: risk factors, prevention and treatment. Acta Paediatr 2009; 98(12): 1882–1889.
2. Rook A. William Heberden's Cases of Anaphylactoid Purpura. Arch Dis Child 1958 33(169): 271.
3. Henoch EH. Über ein eigenthe Form von Purpura. Berl Klin Wochenschr 1974; 11: 641–643.
4. Lau KK, Suzuki H, Novak J, Wyatt RJ. Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. Pediatr Nephrol 2010; 25(1): 19–26.
5. Tesař V, Schück O, a kol. Klinická nefrologie, Grada Publishing, Praha 2006: 224–225.
6. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. Kidney Int 1998; 53(6): 1755–1759.

7. Rigante D, Candelli M, Federico G, et al. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatol Int* 2005; 25(1): 45–48.
8. Tarshish P, Bernstein J, Edelmann CM. Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(1): 51–56.
9. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, et al. 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; 12(11): 2277–2283.
10. Butani L, Morgenstern BZ. Long-term outcome in children after Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin Pediatr* 2007(6); 46: 505–511.
11. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Ozen S, et al. Turkish Pediatric Vasculitis Study Group: Henoch-Schönlein Nephritis: A Nationwide Study. *Nephron Clin Pract* 2009; 112(3): c199–204.
12. Chartapisak W, Opastirakul S, Willis NS, et al. Prevention and treatment of renal disease in Henoch – Schönlein Purpura: a systematic review. *Arch Dis Child* 2009; 94(2): 132–137.
13. Inoue CN, Chiba Y, Morimoto T, et al. Tonsillectomy in the treatment of pediatric Henoch-Schönlein nephritis. *Clin Nephrol* 2007; 67(5): 298–305.
14. Dixit MP, Dixit NM, Scott K. Managing Henoch-Schönlein purpura in children with fish oil and ACE inhibitor therapy. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9(6): 381–386.
15. Zaffanello M, Fanos V. Treatment based literature of Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(10): 1901–1911.
16. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12(3): 238–243.
17. Shin JI, Park JM, Shin YH, et al. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch-Schönlein nephritis in children? *Pediatr Nephrol*. 2005; 20(8): 1087–1092.
18. Shin JI, Park JM, Lee JS, et al. Successful use of cyclosporin A in severe Schönlein-Henoch nephritis resistant to both methylprednisolone pulse and azathioprin. *Clin Rheumatol* 2006; 25(5): 759–760.
19. Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG. Treating severe Henoch-Schönlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22(8): 1167–1171.

MUDr. Jakub Zieg

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
jakubzieg@hotmail.com

