

Nefropatia w przebiegu plamicy Henocha-Schönleina

Ryszard GREŃDA

Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek
i Nadciśnienia Tętniczego
Instytut-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie
Kierownik: Prof. dr hab n med. Ryszard Grenda

Słowa kluczowe:

- nefropatia
- choroba Henocha-Schönleina
- obraz kliniczny
- rokowanie
- leczenie

Key words:

- Henoch-Schönlein nephritis
- clinical features
- outcome
- therapy

Choroba (zespół, plamica) Henocha-Schönleina to zapalenie drobnych naczyń przebiegające z dominującą obecnością złogów IgA, zlokalizowane w skórze, jelicie i kłębuszkach nerkowych. Zapalenie nerek w przebiegu tej choroby występuje w każdym wieku, niemniej znacznie częściej < 15 roku życia. Postaci przebiegające bez uszkodzenia nerek lub z łagodnie wyrażonymi objawami nefropatii nie wymagają leczenia, natomiast postaci z objawami ciężkiej nefropatii wymagają terapii. Opisano szereg różnych schematów leczenia, w tym monoterapii i leczenia skojarzonego. Najczęściej kojarzone są: steroidy oraz cyklofosfamid (lub azatiopryna). W przypadkach przebiegających z zespołem nerczycowym stosowano z powodzeniem cyklosporynę A. Do immunosupresji dołączano także dipirydamol, dikumarol oraz (wyjątkowo) urokinazę. W leczeniu najcięższych postaci choroby stosowano plazmaferezy, samodzielnie lub w skojarzeniu z immunosupresją. Skuteczność terapii monitorowana jest poprawą kliniczną oraz oceną indeksu zmian aktywnych i przewlekłych w powtarzanych biopsjach nerki. Rokowanie postaci łagodnych jest dobre przez wiele lat. U chorych dorosłych szybciej dochodzi do przewlekłej niedomogi nerek niż u dzieci. Postęp nefropatii wykazuje korelację z nasileniem podocytopenii. Choroba może nawracać po transplantacji nerki.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 186-192)

Henoch-Schönlein nephritis

The disease (syndrome; purpura) of Henoch-Schönlein is specific type of vasculitis with dominating presence of IgA deposits localized in skin, gut and renal glomeruli. Nephritis may occur at any age, however is predominantly seen in patients younger than 15 years. Cases of purpura with no renal damage or mild nephropathy do not require any specific therapy, while severe forms must be treated. Different protocols have been reported, both monotherapy and combined treatment modalities. Steroids and cyclophosphamide (or azathioprine) are the most frequently used option. Cyclosporine was also used in nephrotic cases. Immunosuppression was also combined with dipirydamole, warfarine or urokinase. Plasmapheresis was used in the severe cases, alone or in combination with immunosuppression. The treatment efficacy was monitored with clinical evaluation and repeated assessment of pathomorphological active/chronic index in renal biopsies. Long-term outcome is favorable in mild cases. In more severe cases the outcome is worse and in adult patients chronic renal failure develops more rapidly. The clinical progress of nephropathy is correlated with severity of podocytopenia.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 186-192)

Zgodnie z definicją przyjętą przez *Chapel Hill Consensus Group* choroba (zespół; plamica) *Henocha-Schönleina* to zapalenie drobnych naczyń, przebiegające z dominującą obecnością złogów IgA, zlokalizowane w skórze, jelicie i kłębuszkach nerkowych, któremu towarzyszy ból albo zapalenie stawów [24]. Historia opisu tego zespołu sięga XIX wieku (tabela I). W jej przebiegu występują objawy pozanerkowe oraz objawy ze strony nerek. Obejmują one obecność krwotocznej wysypki na tylnych powierzchniach ciała, bóle i zapalenie stawów (kolanowych, skokowych, nadgarstka i palców; rzadziej stawów kręgosłupa lub barkowych), obrzęki na skórze, napadowe bóle brzucha nie-

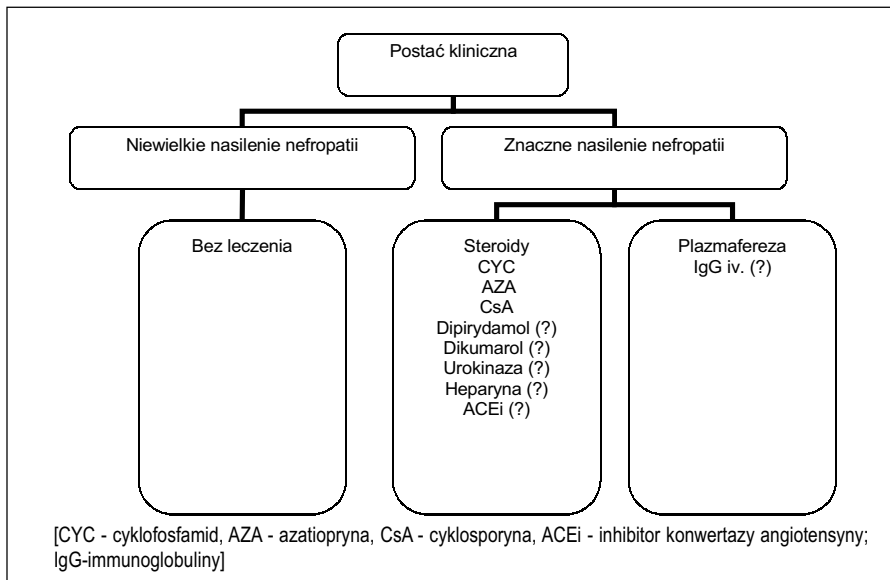
kiedy z towarzyszącym krwawieniem z przewodu pokarmowego oraz objawy nefropatii o szerokim spektrum – od niewielkiego krwinkomoczu do ostrej niewydolności nerek z nadciśnieniem tętniczym. Częstość występowania poszczególnych objawów klinicznych u chorych dorosłych przedstawiono w tabeli II [9,38,41]. Różnice między klinicznym obrazem plamicy *Henocha-Schönleina* u chorych dorosłych i dzieci przedstawiono w tabeli III, wykazując tylko czynniki istotnie różne.

Mechanizm i tło genetyczne

Podłożem patologicznym objawów pozanerkowych w chorobie Henocha-Schönle-

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n med. Ryszard Grenda
Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia
Tętniczego
Instytut-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie
e-mail: r.grenda@czd.pl



Rycina 1

Tabela I

**Historia opisu choroby Henocha-Schönleina.
History of Henoch-Schönlein disease description.**

- Heberden - rok 1806; opis przypadku zapalenia naczyń skórnych
- Schönlein - rok 1837; opis przypadku „*peliosis rheumatica*”; skojarzenie zapalenia naczyń skórnych i bólu w stawie
- Henoch - rok 1874; opis czworga dzieci z zapaleniem naczyń skórnych, bólem stawu, kolkowym bólem żołądka i krwawieniem z przewodu pokarmowego
- Henoch - rok 1899; odnotował obserwacje o dodatkowym zajęciu nerek przez proces chorobowy
- Urizar - rok 1968 wykazał obecność depozytów IgA w biopsji nerki chorych z chorobą Henocha-Schönleina

Tabela II

**Częstość występowania objawów klinicznych u chorych dorosłych [9,38,41].
Prevalence of clinical symptoms in adult patients [9,38,41].**

	Wg <i>Rauta et al</i> (2002)	Wg <i>Pillebout et al</i> (2002)	Wg <i>Coppo et al</i> (1997)
Średni wiek	38	50	41
Płeć (M/K %)	47/53	63/27	60/40
Długość obserwacji (lata)	6,1	14,8	4,9
Objawy kliniczne (% chorych) :	%	%	%
Tło infekcyjne	29	32	41
Plamica	100	96	96
Objawy ze strony przewodu pokarmowego	24	48	48
Bóle/zapalenie stawów	21	61	45
Nieprawidłowy osad moczu poprzedzający jawne objawy kliniczne	18	0,8	9
Epizody krwiomoczu makroskopowego	10	10	4
Krwinkomocz	100	94	100
Białkomocz	71	96	96
Białkomocz nerczykowy	26	28	30
Upośledzenie czynności nerek	44	32	24
Nadciśnienie tętnicze	42	36	21

ina jest leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń z naciekiem złożonym z granulocytów i komórek jednojądrowych. W ścianie naczyń i nacieku stwierdza się dużą ilość IgA i C3. Zmiany dotyczą małych naczyń i obejmują również ścianę naczyń. Zmiany naczyniowe w skórze mogą występować także w miejscach, w których nie ma widocznej wysypki. W nefropatii dominującym zaburzeniem jest odkładanie się IgA1 i C3

W kłębuszkach. U chorych stwierdza się zwiększenie stężenia ubogiego w galaktosę IgA w surowicy i obecność krążących kompleksów immunologicznych zawierających IgA. Ich obecność aktywuje układ dopełniacza, a stosunkowo niewielka ilość C4 w złogach wskazuje na dominującą rolę aktywacji jego alternatywnej drogi. U dzieci z zespołem H-S stwierdza się również podwyższone stężenie IgE w surowicy [17, 32, 35]. Ocena znaczenia tła genetycznego dla predyspozycji i ciężkości przebiegu klinicznego choroby jest zróżnicowana. Niejednoznaczne dane opublikowano na temat istotności znaczenia polimorfizmu genu regulującego układ renina-angiotensyna. W jednym z doniesień potwierdzono istnienie takiej korelacji z „podatnością” na zachorowanie [37]. W innym wykazano, że polimorfizm delecyjny jest czynnikiem predykcyjnym dla występowania utrwalonego białkomoczu w przebiegu tej choroby [57]. W jeszcze innym raporcie, po adjustowaniu (w analizie) rokowania do obecności innych, tradycyjnych czynników ryzyka (tj. nadciśnienia i białkomoczu) choroby nerek, nie potwierdzono zależności między polimorfizmem genu dla ACE, a ciężkością przebiegu zapalenia nerek [4]. W jednej z prac wykazano, że obecność HLA-B35 wykazuje zwiększoną „podatność” na rozwój zapalenia nerek w przebiegu choroby H-S [1]. W związku z faktem, iż w przebiegu zapalenia nerek, zwłaszcza przebiegającego z dużymi stratami białka z moczem, stwierdzano podwyższenie stężenia kilku cytokin badano tło genetyczne tego zjawiska. Wykazano, że nosicielstwo allelu IL-1b (-511) T u chorych z jawną postacią zapalenia naczyń skórnych w przebiegu choroby H-S koreluje z ciężkością objawów ze strony nerek [2]. Podobne obserwacje dotyczyły obecności alleli ILRN*2, których obecność korelowała z ciężkością plamicy [3]. W ostrej fazie choroby stężenie śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń (VEGF) w surowicy jest podwyższone [56]. W badaniach dotyczących tła genetycznego tego zagadnienia stwierdzono, że obecność haplotypu -1154A/-634G genu promotora VEGF wykazuje zdolność „ochronną”, zapobiegającą rozwojowi zapalenia nerek u „narażonych” osób [45].

Występowanie plamicy *Henocha-Schönleina* wiązano w obecnością szeregu antygenów. Wymieniono je w tabeli IV [39].

Epidemiologia

Ogólna częstość występowania nowych przypadków (*incidence*) plamicy *Henocha-Schönleina* w populacji dziecięcej wynosi 13-18/100 000, przy czym ok. 3 przypadków ujawnia się poniżej 10 roku życia i częściej u chłopców. Do 60% przypadków u dzieci demonstruje objawy nefropatii [42,53]. Częstość występowania (*incidence*) zapalenia nerek u osób dorosłych (potwierdzonego w biopsji) w przebiegu choroby *Henocha-Schönleina* wynosi ok. 5-10 nowych przypadków/100 000 populacji rocznie [51].

Od lat podstawą rozpoznania jest różnicowanie kliniczne zgodnie z kryteriami *American College of Rheumatology*. Obecność dwóch spośród czterech objawów pozwala odróżnić plamicę *Henocha-Schönleina* od innych odmian zapalenia naczyń z czułością rzędu 87,1% i swoistością 87,7%.

Tabela III

Istotne różnice między klinicznym obrazem choroby Henocha-Schönleina u chorych dorosłych i dzieci [17].
Significant differences in clinical features of Henoch-Schönlein disease in adult and pediatric patients [17].

Parametr	Częściej u	Wartość p
Przewaga płci męskiej	dorosłych	< 0,05
Częstsze występowanie choroby wiosną/zimą	dzieci	< 0,05
Bóle stawowe	dzieci	< 0,001
Zapalenie stawów	dzieci	< 0,001
Zajęcie nerek	dzieci	<0,05

Tabela IV

Antygeny, których obecność wykazuje związek z rozwojem choroby Henocha-Schönleina [39].
Antigens associated with Henoch-Schönlein purpura [39].

Antygeny związane z zakażeniami	wirus odry, różyczki, świnki, <i>parvovirus B19</i> , <i>Coxsackie</i> , adenowirusy, <i>Mycoplasma</i> , <i>Toxocara</i> , ameba, <i>Salmonella hirschfeldi</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Morganella morgani</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Legionella</i> , <i>Helicobacter pylori</i>
Antygeny związane z lekami	wankomycyna, ranitydyna, streptokinaza, cefuroksym, diklofenac, enalapryl, kaptopryl
Antygeny związane z nowotworami	białaczki i chłoniaki, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuća, zespoły mielodysplastyczne,
Inne	przewlekła autosomalna recesywna choroba ziarniniakowa nadwrażliwość na alergeny pokarmowe nadwrażliwość na zimno

Tabela V

Kryteria American College of Rheumatology pomocne w rozpoznawaniu choroby Henocha-Schönleina [32].

American College of Rheumatology diagnostic criteria of Henoch-Schönlein purpura [32].

Tabela VI

Klasyfikacja zmian obserwowanych w mikroskopie świetlnym u chorych z zespołem Henocha-Schönleina (według International Study of Kidney Disease in Childhood).
International Study of Kidney Disease in Childhood pathomorphological classification of Henoch-Schönlein nephritis.

Klasa	Rodzaj zmian patomorfologicznych
Klasa I	Zmiany minimalne
Klasa II	Rozplem mezangium <ul style="list-style-type: none"> ogniskowy rozlany
Klasa III	Rozplemowe mezangialne kzn. Półksiężycy < 50% <ul style="list-style-type: none"> ogniskowe rozlane
Klasa IV	Rozplemowe mezangialne kzn. Półksiężycy 50-75% <ol style="list-style-type: none"> ogniskowe rozlane
Klasa V	Rozplemowe mezangialne kzn. Półksiężycy > 75% <ol style="list-style-type: none"> ogniskowe rozlane
Klasa VI	Mezangio-kapilarne KZN typu I

- wiek < 20 lat w chwili wystąpienia objawów
- typowa plamica na skórze
- angina jelitowa (ból brzucha i krwista biegunka)
- obecność granulocytów w ścianach drobnych naczyń

Zastosowanie trzech (z 4) kryteriów (wiek + angina jelitowa + biopsja tkanki z obecnością naczyń) zwiększa czułość (do 89,4%) i swoistość (do 88,1%) rozpoznania [32]. Kryteria przedstawiono w tabeli V. Wartość predykcyjna tej klasyfikacji (stosowanej odrębnie i w odpowiednich modyfikacjach w różnych odmianach zapalenia naczyń) spotykała się także z krytyką. Kilka lat po jej opublikowaniu wykazano badając liczną grupę 147 chorych, że w wielu przypadkach stosowanie opisanych kryteriów dało wynik fałszywie dodatni, niemniej problem ten dotyczył przede wszystkim innych typów zapalenia naczyń [40]. Diagnostyka szczegółowa płamicy *Schönleina-Henocha* zawiera elementy oceniające czynność nerek, wątroby, układ krzepnięcia, stan przewodu pokarmowego oraz panel badań serologicznych, potrzebnych do różnicowania typu zapalenia naczyń i/lub podejrzewanej choroby układowej. Ważnym elementem są badania morfologiczne biopsji nerki i/lub skóry.

Patomorfologia zmian w biopsji nerki

W nerkach zmiany na ogół rozmieszczone są ogniskowo i segmentalnie. W łagodniejszych postaciach choroby występuje rozplem mezangium, a w cięższych rozplem wewnątrzłośniczkowy z tworzeniem półksiężyców. Zakres nasilenia zmian mikroskopowych jest duży. W zależności od na-

silenia i charakteru zmian Międzynarodowa Grupa Badawcza Chorób Nerek u Dzieci (*International Study of Kidney Diseases in Childhood*; ISKDC) zaleca podział zmian obserwowanych w mikroskopie świetlnym na VI klas. Skalę tę niejednokrotnie modyfikowano, podobnie jak skale oceniające zmiany morfologiczne u chorych dorosłych [11,14,16,18,21]. Trzy nieco odmienne klasyfikacje przedstawiono w tabelach VI, VII i VIII. Ogólnie – im wyższy stopień wykazuje obraz biopsji nerki w jakiegokolwiek z tych klasyfikacji, tym gorszy jest przebieg kliniczny choroby. Stałym objawem jest obecność złogów IgA i C3 w mezangium i w pętłach naczyń w kłębuszku. Na ogół towarzyszą im złogi fibrynogenu. W najbardziej zaawansowanych i źle rokujących stadiach choroby (klasie V i VI) obserwuje się złogi IgA zlokalizowane głównie w ścianie naczyń pętli. Badanie w mikroskopie elektronowym ujawnia obecność gęstych złogów położonych w mezangium i podśródbłonkowo, złożonych z IgA1 i C3. W miarę przybywania złogów przesuują się one podnabłonkowo. Dodatkowym i ważnym elementem oceny patomorfologicznej zmian w nerkach w przebiegu choroby *Henocha-Schönleina* jest stosowanie skali ilościowej (i pół- ilościowej) dla określonych zmian ostrych i przewlekłych (*grading/staging*). Obliczana na tej podstawie wartość odpowiedniego wskaźnika jest wykorzystywana do oceny efektywności leczenia (przy powtarzaniu biopsji nerki) oraz rokowania. W tabeli IX przedstawiono elementy badania patomorfologicznego wykorzystywane w takiej ocenie [54].

Niektórzy autorzy podkreślają wartość diagnostyczną biopsji skóry wykonywanej u pacjentów z chorobą *Henocha-Schönleina*. Zaletą (oprócz czułości i swoistości) jest łatwość wykonania badania i jego względnie niewielka inwazyjność [12].

Jednym z ważniejszych elementów różnicowania rozpoznania jest odróżnienie choroby *Henocha-Schönleina* od nefropatii IgA. Nie jest to proste, bowiem (cytuując *Jana-Claude'a Davina*, znanego eksperta w tym temacie) „nefropatia IgA to jeden z wariantów choroby *Schönleina-Henocha* ograniczony do nerek”.

Podobieństwa i różnice w tym zakresie przedstawiono w tabelach X, XI i XII [13].

Powikłania płamicy Henocha-Schönleina

W części przypadków, w tym zwłaszcza u dzieci w przebiegu choroby Henocha-Schönleina, obok klasycznych objawów choroby, może dochodzić do różnych wielonarządowych powikłań. Uznaje się, że ich przyczyną jest zajęcie procesem zapalnym drobnych naczyń w innych narządach, wtórne krwawienie i/lub ucisk w określonym miejscu przez (ukryty) drobny krwiak. Wymieniono je w tabeli XIII.

Leczenie choroby Schönleina-Henocha

Postaci łagodne, bez objawów nefropatii, nie wymagają farmakoterapii.

W postaciach o znacznym nasileniu objawów stosuje się przede wszystkim korykoterapię.

Zakres możliwości terapeutycznych przedstawiono na rycinie 1.

Tabela VII
Klasyfikacja zmian morfologicznych w nerce w przebiegu choroby Henocha- Schönleina wg. Emancipatora [14].

Henoch- Schönlein nephritis pathomorphological classification acc.to Emancipator [14].

Klasa	Zmiany patomorfologiczne
I	Zmiany minimalne
II	Izolowany rozplam mezangium Ogniskowa i segmentalna proliferacja wewnątrzwołniczkowa
III	Izolowany rozplam mezangium Ogniskowa proliferacja wewnątrzwołniczkowa Rozlana proliferacja wewnątrzwołniczkowa Obecność półksiężyców w < 50 % kłębuszków
IV	Rozlana proliferacja wewnątrzwołniczkowa Obecność półksiężyców w 50-75 % kłębuszków
V	Obecność półksiężyców w > 75 % kłębuszków
VI	Pseudo-mezangiokapilarne kłębuszkowe zapalenie nerek

Tabela VIII
Klasyfikacja Lee (modyfikacja klasyfikacji wg. Meadows) [30].

Henoch-Schönlein nephritis pathomorphological classification acc. to Lee (modified Meadows' criteria) [30].

Nasilenie	Zmiany kłębuszkowe	Zmiany cewkowo-śródmiaższowe
I	Bez zmian Niewielki segmentalny przybytek macierzy mezangium z lub bez proliferacji komórek mezangium	Nie ma
II	Poniżej połowy kłębuszków wykazuje zlokalizowaną proliferację mezangium i niewielkie stwardnienie	Nie ma
III	Rozlana proliferacja mezangium o zmiennym nasileniu W nielicznych kłębuszkach obecność tworzących się niewielkich półksiężyców	Ogniskowy obrzęk tkanki śródmiaższowej i niewielkie nacieki komórkowe w śródmiaższu nerki Rzadko widoczny zanik cewek
IV	Nasilona i rozlana proliferacja mezangium Półksiężyce występujące w < 45% kłębuszków Widoczne kłębuszki z częściowym lub całkowitym ogniskowym stwardnieniem (FSGS)	Zanik cewek, zapalenie tkanki śródmiaższowej, nieliczne komórki piankowe w śródmiaższu nerki
V	Zmiany jak w kategorii IV, ale o większym nasileniu Półksiężyce występujące w > 45% kłębuszków	Zmiany jak w kategorii IV, ale o większym nasileniu

Tabela IX
Elementy patomorfologiczne brane pod uwagę w ilościowej ocenie nasilenia zmian w zapaleniu nerek w chorobie Henocha-Schönleina.

Pathomorphological parameters included in quantitative evaluation of Henoch- Schönlein nephritis renal biopsy.

Rozplam komórek mezangium
Rozplam wewnątrzwołniczkowy
Martwica
Obecność półksiężyców (% kłębuszków)
Nacieki leukocytarne
Nasilenie zmian kłębuszkowych (CG 1-CG 3)
Nasilenie zmian cewkowo-śródmiaższowych (TIG 1-TIG 3)
Szklawicząca arteriopatía

Tabela X
Podobieństwa między nefropatią IgA (IgAN) i nefropatią w przebiegu choroby Henocha-Schönleina (HSPN) [13].

Similarities between IgA nephritis and Henoch-Schönlein nephritis [13].

Postać kliniczna	Choroba częściej występuje u osób płci męskiej Krwimocz często towarzyszy infekcjom dróg oddechowych Choroba może doprowadzić do niewydolności nerek Choroba może nawrócić po transplantacji nerki
Patomorfologia	Dominują złogi IgA1 w mezangium W ME obecność gęstych złogów w mezangium Rozplam komórek mezangium Złogi IgA w skórze
Nieprawidłowości w zakresie IgA	Nieprawidłowa glikozylacja IgA1 Podwyższone stężenie IgA, polimerycznego IgA oraz IgA1 w surowicy Obecność w krążeniu kompleksów zawierających IgA Zwiększona synteza IgA przez limfocyty B
Inne nieprawidłowości układu immunologicznego	Obniżenie aktywności układu siateczkowo-śródbłonkowego Wysokie stężenie IgE Częste występowanie fenotypu C4B null Zwiększone wydalanie z moczem IL-1 i TNF α
Zaburzenia przepuszczalności śluzówek	Zwiększona przepuszczalność śluzówki jelita dla ^{51}Cr EDTA
Zaburzenia układu krzepnięcia	Podwyższone stężenie czynnika von Willebranda w surowicy

Poglądy na temat zasadności stosowania kortykoterapii w przypadkach płamicy *Henocha-Schönleina* o łagodnym nasileniu nie są zgodne. Według niektórych doniesień, tzw. „wczesne” („wyprzedzające”) podanie kortykoidów u chorych bez jawnych objawów nefropatii może uchronić przed jej rozwojem [33]. Przeczą temu pogładowi wyniki badań przeprowadzonych za zachowaniem zasady *evidence-based medicine*, a także inne, z których wynika, iż postępowanie takie nie ma uzasadnienia [5,23,47]. Terapia wstępna stosowana w cięższych postaciach choroby *Henocha-Schönleina* zawsze zawiera kortykoidy, podawane drogą doustną lub dożylną. W jednym z badań, w których oceniano skutki podawania uderzeniowych dawek metyloprednizolonu u chorych z rozpoznaniem mezangio-kapilarnym kłębuszkowym zapaleniem nerek (klasa VI wg ISKDC), wykazano, że terapia ta, w przebiegu której, po zakończeniu podawania „pulsów” stosowano następnie stopniowo redukowaną kortykoterapię doustną (30 mg/m²/1,73m² przez 1 miesiąc, następnie co drugi dzień, następnie 15 mg etc. do wycofania leku) – była skuteczna pod względem klinicznym. Wykazano także (powtarzając biopsje nerki i stosując ocenę zakresu *grading* i *staging*), że leczenie to powodowało ustąpienie zmian ostrych, choć nie przewlekłych [34]. Wielu klinicystów w przypadkach o cięższym przebiegu kojarzyło kortykoterapię z lekami antyproliferacyjnymi – cyklofosfamidem lub azatiopryną. Leczenie miało na ogół podobną dynamikę: po podaniu kilku uderzeniowych dawek metyloprednizolonu, przez kilka – kilkanaście miesięcy prowadzono terapię „podtrzymującą”, złożoną z prednizonu i leku alkilującego. Leczenie takie oceniano jako skuteczne zarówno u chorych dorosłych, jak u dzieci, niemniej badania te nie były na ogół prowadzone na zasadach *evidence based medicine* [6,15,49,51]. Odmianą tego postępowania jest stosowanie skojarzenia leków al-

Tabela XI
Różnice między nefropatią IgA (IgAN) i nefropatią w przebiegu choroby Henocha-Schönleina (HSPN) [13].
Differences between IgA nephritis and Henoch-Schönlein nephritis [13].

	IgAN	HSPN
Objawy kliniczne:		
Objawy pozanerkowe	-	+
Wiek w momencie rozpoznania choroby (najczęściej)	>15 lat	< 15 lat
Zespół nerytyczny/hercycow		
Ryzyko przewlekłej choroby nerek	+/-	+++
Postaci wtórne do innych schorzeń	+	+++
	++	+/-
Patomorfologia:		
Rozplem wewnątrzwołniczkowy	+/-	++
Półksiężycyca nabłonkowe	+/-	++
Okolonaczyniowe złogi IgA	+/-	++
Gęste złogi podnabłonkowe/podśróbnikowe	+/-	++
Złogi włókniaka	+/-	++
Krążące IgA:		
Wielkość kompleksów zawierających IgA	7S-19S	>19S
Inne zaburzenia układu immunologicznego:		
Wysokie stężenie IgE	+	++
Wysokie stężenie kationowego białka eozynofili (ECP)	-	+

Tabela XII
Różnice w zakresie układu krzepnięcia między nefropatią IgA (IgAN) i nefropatią w przebiegu choroby Henocha-Schönleina (HSPN) [13].
Differences between IgA nephritis and Henoch-Schönlein nephritis in terms of coagulation disturbances [13].

Marker	IgAN	HSPN
↓ plazminogen	++	+
↑ Inhibitor syntezy PGI2	+	++
↓↓ czynnika XIII (stabilizatora fibryny)	+/-	+++ (ostra faza choroby)
↑ vWf	++	++
Liczba depozytów włókniaka <i>in-situ</i> w kłębuszku	+	+++

PGI2 - prostaglandyna I2
vWf - czynnik von Willebranda

Tabela XIII
Pozanerkowe powikłania w przebiegu choroby Henocha-Schönleina.
Extrarenal complications in Henoch-Schönlein purpura.

Układ	Objawy
Ośrodkowy układ nerwowy (OUN)	Silne bóle głowy Krwawienie do różnych przestrzeni OUN Drgawki Ogniskowe ubytki neurologiczne Porażenia Zaburzenia zapisu EEG
Obwodowy układ nerwowy	Porażenia różnych nerwów (twarzowego, łokciowego, kulszowego) Polineuropatie (z. Guillain-Barre, poliradikuloneuropatia, zapalenie splotu barkowego)
Układ oddechowy	Śródmiąższowe zapalenie płuc (uszkodzenie kapilarów pęcherzykowych przez złogi kompleksów immunologicznych) Krwawienie do opłucnej
Układ moczowo-płciowy	Zapalenie jąder i najądrza Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego Zapalenie moczowodów

kilujących z kortykoidami podawanymi drogą wyłącznie doustną [55]. W przypadkach kłębuszkowego zapalenia nerek przebiega-

jącego z zespołem nercycowym stosowano z powodzeniem cyklosporynę A. Oprócz tych wskazań, cyklosporynę stosowano (po-

dobnie jak w leczeniu innych glomerulopatii) w przypadkach steroido-zależności lub – oporności płamicy *Henocha-Schönleina* [22,50]. Do steroidów i leków immunosupresyjnych dodawano w niektórych przypadkach choroby *Henocha-Schönleina* leki przeciwkrzepliwe (warfarynę), przeciwplatekcyjne (dipirydamol), a nawet trombolityczne (urokinazę). Ich znaczenie dla poprawy efektu terapeutycznego nie zostało należycie ocenione i nie było badane z zachowaniem zasad *evidence based medicine* [26, 36].

W ciężkich przypadkach i przy szybkim postępie nefropatii stosowano także plazmaferezę. Zabiegi kojarzono z immunosupresją, ale także bywały jedyną formą terapii. Zazwyczaj wykonywano kilka zabiegów co 2-3 dni, a następnie zwiększano odstępy czasu między kolejnymi procedurami. Wskazaniem do plazmaferezy były także objawy pozanerkowe – ze strony ośrodkowego układu nerwowego [7, 8,27,48].

W leczeniu nefropatii w przebiegu choroby *Henocha-Schönleina* stosowano także immunoglobuliny podawane drogą dożylną w różnych dawkach, zarówno wysokich (2 g/kg), jak niskich (0,058 g/kg). Po raz kolejny należy podkreślić ograniczoną wiarygodność tych raportów, przy nieobecności grup kontrolnych oraz kojarzeniu kilku różnych leków w każdym przypadku [28,44].

Rokowanie

Rokowanie w chorobie *Henocha-Schönleina* jest w większości przypadków o łagodnym i średnim nasileniu objawów – dobre, bowiem albo choroba o tym przebiegu ma charakter samoograniczający się, bądź efekt terapii jest zadowalający. W odniesieniu do nefropatii i ryzyka przewlekłej niewydolności nerek, to ryzyko jej rozwoju i postępu wykazuje korelację z nasileniem objawów na początku choroby.

W ocenie rokowania wykorzystywano także bardziej szczegółowe analizy, zawierające oprócz objawów klinicznych także wynik badania patomorfologicznego, w tym indeks zmian ostrych i przewlekłych. W wieloletniej obserwacji chorych dorosłych analiza wieloczynnikowa wykazała istotne znaczenie czynników zarówno klinicznych, jak patomorfologicznych dla rozwoju przewlekłej niewydolności nerek [38]. Przedstawiono je w tabeli XIV.

W wieloletniej obserwacji populacji chorych dorosłych i dzieci prowadzonej przez włoską grupę badawczą wykazano, że odsetek 10-letniego utrzymania czynności nerek (*renal survival*) wynosił ok.70% [9]. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 15. W publikacji dotyczącej jednej z najdłuższych obserwacji (24 lata) czynności nerek u osób dorosłych, które w dzieciństwie przebyły chorobę *Henocha-Schönleina* również potwierdzono, że rokowanie wykazuje związek z nasileniem początkowych objawów choroby. U osób bez objawów nefropatii rokowanie było dobre w 100% przypadków (w tym 89% było całkowicie zdrowych, a u 11% stwierdzano niewielkie zmiany w osadzie moczu). Spośród osób z krwinkomoczem i białkomoczem w wywiadzie, 72% było po 24 latach całkowicie zdrowych (u 17% pozostałych stwier-

Tabela XIV

Wynik analizy wieloczynnikowej czynników ryzyka rozwoju zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek w przebiegu choroby Henocha-Schönleina u osób dorosłych [38].

Significant factors involved in progression of chronic renal failure in adult patients with Henoch-Schönlein nephritis - result of multivariate analysis [38].

Czynnik	Wskaźnik ryzyka
Stężenie kreatyniny > 120 μmol/l	4,27
Włóknienie tkanki śródmiąższowej > 10% obszaru pobranego wycinka nerki	3,83
Białkomocz > 1 g/dobę	2,98
Stwardnienie > 20% kłębuszków	2,12
Martwica > 10% kłębuszków	1,83

Tabela XV

Odległe rokowanie nefropatii w przebiegu choroby Henocha-Schönleina [9].

Long-term outcome in Henoch-Schönlein nephritis [9].

Rokowanie – efekt końcowy	Dorośli (%)	Dzieci (%)
Remisja	32,5	31,5
Niewielki białkomocz przy dobrej czynności nerek	32,7	42,1
Nasilony białkomocz przy dobrej czynności nerek	3,2	1,7
Umiarkowane upośledzenie czynności nerek	13,7	12,2
Znaczne upośledzenie czynności nerek	2,1	5,3
Schyłkowa niewydolność nerek - dializoterapia	15,8	7,0

dzano zmiany w osadzie moczu, a 11% miało aktywną chorobę nerek). Spośród chorych demonstrujących zespół nefrytyczny i/lub nerczycowy na początku choroby – po 24 latach 45% było zdrowych, 25% miało aktywną chorobę nerek, a 10% chorych było dializowanych [43]. Inna publikacja na ten temat, oprócz potwierdzenia znaczenia dla rokowania części z wymienionych wyżej (lub podobnych) czynników klinicznych wskazuje na dodatkowo obciążające znaczenie takich czynników, jak wiek (rokowanie gorsze u dorosłych), płeć (gorsze u kobiet) oraz przede wszystkim stałość utrzymywania się białkomoczu w czasie długotrwałej obserwacji [10].

Nasilenie zmian w biopsji nerki, zarówno ostrych jak przewlekłych, wykazywało korelację nie tylko z określonymi objawami klinicznymi, ale także z wielkością wydalania z moczem podocytów. Wskazuje to na związek podocyturii z progresją nefropatii w przebiegu choroby Henocha-Schönleina. Jedną z technik było oznaczanie zawartości podokaliksyny w moczu u dzieci z nefropatią w przebiegu tej choroby [19,25].

W przypadkach, w których doszło do schyłkowej niewydolności nerek, przy kwalifikacji do przeszczepienia nerki należy brać pod uwagę ryzyko nawrotu nefropatii Henocha-Schönleina w przeszczepionej nerce. Wynosi ono (zależnie od źródła) od 33 do 50%. Wpływ nawrotu choroby na losy przeszczepu jest niewielki. Raportowane dane sugerujące, iż w przeszczepie pochodzącym od żywego spokrewnionego dawcy choroba nawraca częściej, niż w przeszczepie ze zwłok [20,31,52].

Piśmiennictwo

- Amoli M.M., Thomson W., Hajeer A.H. et al.: HLA-B35 association with nephritis in Henoch-Schönlein purpura. J. Rheumatol. 2002, 29, 948.
- Amoli M.M., Calvino M.C., Garcia-Porrúa C. et al.: Interleukin 1beta gene polymorphism association with severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. J. Rheumatol. 2004, 31,

295.

- Amoli M.M., Thomson W., Hajeer A.H. et al.: Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. J. Rheumatol. 2002, 29, 1404.
- Amoroso A., Danek G., Vatta S. et al.: on behalf of Italian Group of Renal Immunopathology: Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme gene and severity of renal disease in Henoch-Schoenlein patients. Nephrol. Dial. Transplant. 1998, 13, 3184.
- Bayrakti U.S., Topaloglu R., Soylemezoglu O. et al.: Effect of early corticosteroid therapy on development of Henoch-Schönlein nephritis. J. Nephrol. 2007, 20, 406.
- Bergstein J., Leiser J., Andreoli S.P.: Response of crescentic Henoch-Schoenlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. Clin. Nephrol. 1998, 49, 9.
- Chen T.C., Chung F.R., Lee C.H. et al.: Successful treatment of crescentic glomerulonephritis associated with adult-onset Henoch-Schoenlein purpura by double-filtration plasmapheresis. Clin. Nephrol. 2004, 61, 213.
- Chen C.L., Chiou Y., Wu C.Y. et al.: Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: a case report with sequential magnetic resonance imaging changes and treated with plasmapheresis alone. Pediatr. Nephrol. 2000, 15, 276.
- Coppo R., Mazzucco G., Cagnoli L. et al.: for Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura: Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Nephrol. Dial. Transplant. 1997, 12, 2277.
- Coppo R., Andrulli S., Amore A. et al.: Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. Am. J. Kidney Dis. 2006, 47, 993.
- Cunahan R., Winterborn M., White R. et al.: Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. Br. Med. J. 1977, 2, 11.
- Davin J-C., Weening J.J.: Diagnosis of Henoch-Schönlein purpura: renal of skin biopsy? Pediatr. Nephrol. 2003, 18, 1201.
- Davin J-C., Ineke J., Ten Berge Ijm Weening J.J.: What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? Kidney Int. 2001, 59, 823.
- Emancipator S.N.: Primary and secondary forms of

IgA nephritis and Schoenlein-Henoch syndrome. [W:] Heptinstall RH, ed. Pathology of the Kidney, 4th edn, vol 1, Little Brown, Boston, 1992, 389-476.

- Flynn J.T., Smoyer W.E., Bunchman T.E. et al.: Treatment of Henoch-Schönlein Purpura glomerulonephritis in children with high-dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide. Am. J. Nephrol. 2001, 21, 128.
- Fogazzi G.B., Pasquali S., Moriggi M. et al.: Long-term outcome of Schönlein-Henoch nephritis in the adults. Clin. Nephrol. 1989, 31, 60.
- Garcia-Porrúa C., Calvino M.C., Llorca J. et al.: Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. Semin. Arthritis Rheum. 2002, 32, 149.
- Habib R., Niaudet P., Levy M.: Schoenlein-Henoch purpura nephritis and IgA nephropathy. [W:] Tisher C, Brenner BM ed. Renal Pathology and Functional Correlations, 2nd edn. Lippincott, Philadelphia, 1994, 472-490.
- Hara M., Yanagihara T., Kihara I.: Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura nephritis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007, 2, 231.
- Hasegawa A., Kawamura T., Ito H. et al.: Fate of renal grafts with recurrent Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. Transplant. Proc. 1989, 21, 2130.
- Haycock G.B.: The nephritis of Henoch-Schönlein purpura. [W:] Davison AM, Cameron J.S., Grünfeld, Kerr D.N.S., Ritz E., Winearls C.G. red. "Oxford Textbook of clinical Nephrology", 2nd ed. Oxford Medical Publications, 1998, 858-875
- Huang D.C., Yang Y.H., Lin Y.T., Chiang B.L.: Cyclosporin A therapy for steroid-dependent Henoch-Schönlein purpura. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2003, 36, 61.
- Huber A.M., King J., McLaine P., Klassen T., Pothos M.: A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein Purpura. BMC Med. 2004, 2, 7.
- Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al.: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference, Arthritis & Rheumatism 1994, 37, 187.
- Kanno K., Kawachi H., Uchoda Y. et al.: Urinary sediment podocytin in children glomerular diseases. Nephron Clin. Pract. 2003, 95, 91.
- Kawasaki Y., Suzuki J., Suzuki H.: Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schoenlein nephritis: a clinical and histopathological study. Nephrol. Dial. Transplant. 2004, 19, 858.
- Kawasaki Y., Suzuki J., Murai M. et al.: Plasmapheresis therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein nephritis. Pediatr. Nephrol. 2004, 19, 920.
- Kusuda A., Migita K., Tsuboi M. et al.: Successful treatment of adult-onset Henoch-Schönlein purpura nephritis with high-dose immunoglobulins. Int. Medicine 1999, 38, 376.
- Lau K.K., Wyatt R.J., Moldoveanu Z. et al.: Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. Pediatr. Nephrol. 2007, 22, 2067.
- Lee H.S., Koh H.I., Kim M.J., Rha H.Y.: Henoch-Schoenlein nephritis in adults: a clinical and morphological study. Clin. Nephrol. 1986, 26, 25.
- Meulders Q., Pirson Y., Cosyns J.P. et al.: Course of Henoch-Schönlein nephritis after renal transplantation. Report on ten patients and review of the literature. Transplantation 1994, 58, 1179.
- Mills J.A., Michel B.A., Bloch D.A. et al.: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. Arthritis Rheum. 1990, 33, 1114.
- Mollica F., Li Volti S., Garozzo R., Russo G.: Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. Eur. J. Pediatr. 1992, 151, 140.
- Niaudet P., Habib R.: Methylprednisolone pulse

- therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr. Nephrol.* 1998, 12, 238.
35. **Novak J., Moldoveanu Z., Renfrow M. et al.:** IgA Nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. [W:] Tomino Y. (ed): *IgA Nephropathy Today*. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, 157, 134.
 36. **Oner A., Tinaztepe K., Erdogan O.:** The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr. Nephrol.* 1995, 9, 6.
 37. **Özkaya O., Söylemezoglu O., Gönen S. et al.:** Renin-angiotensin system gene polymorphisms: association with susceptibility to Henoch-Schoenlein purpura and renal involvement. *Clin. Rheumatol* 2006, 25, 861.
 38. **Pillebout E., Thervet E., Hill G. et al.:** Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 1271.
 39. **Rai A., Nast C., Adler S.:** Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 2637.
 40. **Rao J., Allen N., Pincus T.:** Limitations of the 1990 American College of Rheumatology Classification Criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann. Intern. Med.* 1998, 129, 345.
 41. **Rauta V., Törnroth T., Grönhagen-Riska C.:** Henoch-Schoenlein nephritis in adults-clinical features and outcomes in Finnish patients. *Clin. Nephrol.* 2002, 58, 1.
 42. **Robson W., Leung A.:** Henoch-Schönlein purpura. *Adv. Pediatr.* 1994, 41, 163.
 43. **Ronkinen J., Nuutinen M., Koskimies O.:** The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura; a retrospective cohort study. *Lancet* 2002, 360, 666.
 44. **Rostoker G., Desvaux-Belghiti D., Pilatte Y. et al.:** Immunomodulation with low-dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. Preliminary results of a prospective uncontrolled trial. *Nephron* 1997, 76, 247.
 45. **Rueda B., Perez-Armengol C., Lopez-Lopez S. et al.:** Association between functional haplotypes of vascular endothelial growth factor and renal complications in Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatology* 2006, 33, 69.
 46. **Rychlik I., Jančova E., Tesar V. et al. on behalf of Czech Registry of Renal Biopsies:** The Czech Registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 3040.
 47. **Saulsbury F.T.:** Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr. Nephrol.* 1993, 7, 69.
 48. **Shenoy M., Ognajnovic M.V., Coulthard M.G.:** Treating severe Henoch-Schönlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatr. Nephrol.* 2007, 22, 1167.
 49. **Shin J., Park J.M., Shin Y.H. et al.:** Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch-Schönlein nephritis in children? *Pediatr. Nephrol.* 2005, 20, 1087.
 50. **Shin J.I., Park J.M., Lee J.S. et al.:** Successful use of cyclosporin A in severe Schönlein-Henoch nephritis resistant to both methylprednisolone pulse and azathioprine. *Clin. Rheumatol.* 2006, 25, 759.
 51. **Singh S., Devidayal, Kumar L. et al.:** Severe Henoch-Schönlein nephritis: resolution with azathioprine and steroids. *Rheumatol. Int.* 2002, 22, 133.
 52. **Soler M.J., Mir M., Rodriguez E. et al.:** Recurrence of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura after kidney transplantation: risk factors and graft survival. *Transplant. Proc.* 2005, 37, 3705.
 53. **Steward M., Savage J.M., Bell B. et al.:** Long-term renal prognosis of Henoch-Schönlein purpura in an unselected childhood population. *Eur. J. Pediatr.* 1988, 147, 113.
 54. **Szeto C.C., Choi P., To K.F. et al.:** Grading of acute and chronic renal lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Mod. Pathol.* 2001, 14, 635.
 55. **Tanaka H., Suzuki K., Nakahata T.:** Early treatment with oral immunosuppressants in severe proteinuric purpura nephritis. *Pediatr. Nephrol.* 2003, 18, 347.
 56. **Topaloglu R., Sungar A., Baskin E. et al.:** Vascular endothelial growth factor in Henoch-Schönlein purpura. *J. Rheumatol.* 2001, 28, 2269.
 57. **Toshimasa Y., Ya-xin X., Hiroaki Y. et al.:** Deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene predicts persistent proteinuria in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Arch. Dis. Child.* 1998, 79, 394.