

ΠΟΡΦΥΡΑ HENOCH-SCHÖNLEIN

Παναγιώτης Αθανασίου
Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πορφύρα Henoch-Schönlein (HS) είναι ένα σύνδρομο οξείας αγγειίτιδας που προσβάλλει κυρίως παιδιά. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις είναι η δερματική πορφύρα, η αρθρίτιδα, το κοιλιακό άλγος, η αιμορραγία γαστρεντερικού και η νεφρίτιδα. Η αιτία είναι άγνωστη, αλλά είναι σαφές ότι η ανοσοσφαιρίνη A διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεση της HS, καθώς αυτή συσχετίζεται με ποικιλά διαταραχών που αφορούν την ανοσοσφαιρίνη A. Οι κλινικές εκδηλώσεις της πορφύρας HS είναι αποτέλεσμα λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας που οφείλεται στην εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης A στα τοιχώματα των αγγείων. Η πορφύρα HS είναι αυτοπεριοριζόμενη νόσος που διαρκεί περίπου 4 εβδομάδες, με εύρος από 3 ημέρες μέχρι 2 χρόνια. Είναι μια καλοήθης νόσος για την οποία απαιτείται μόνο υποστηρικτική θεραπεία. Τα κορτικοστεροειδή ανακούφιζουν τα συμπτώματα από τις αρθρώσεις και το γαστρεντερικό, αλλά η αποτελεσματικότητά τους στη νεφρική νόσο είναι αντιφατική.

Λέξεις ευρετηρίου: πορφύρα Henoch-Schönlein, αγγειίτιδα, ανοσοσφαιρίνη A, αρθρίτιδα, νεφρίτιδα

1. Εισαγωγή

Η πορφύρα Henoch-Schönlein (HS) είναι ένα σύνδρομο οξείας αγγειίτιδας που προσβάλλει κυρίως παιδιά¹. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβάνουν τη δερματική πορφύρα, την αρθρίτιδα, το κοιλιακό άλγος, την αιμορραγία γαστρεντερικού και τη νεφρίτιδα. Αν και η αιτία είναι άγνωστη, είναι σαφές ότι η ανοσοσφαιρίνη A (IgA) διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην ανοσοπαθογένεση της πορφύρας HS². Η πορφύρα HS συσχετίζεται με ποικιλά διαταραχών που αφορούν την IgA, συμπεριλαμβανομένων αυξημένων συγκεντρώσεων της IgA του ορού, αυξημένα επίπεδα πολυμερούς IgA στον ορό, κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν IgA και με την παρουσία IgA ρευματοειδούς παράγοντα. Οι κλινικές εκδηλώσεις της πορφύρας HS είναι αποτέλεσμα εκτεταμένης λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας που οφείλεται στην εναπόθεση IgA στα τοιχώματα των αγγείων. Η εναπόθεση IgA

στο μεσάγγειο του νεφρού προκαλεί νεφρίτιδα σε μερικούς ασθενείς. Υπάρχουν δύο υποτάξεις της ανοσοσφαιρίνης IgA, η IgA1 και η IgA2, αλλά η πορφύρα HS συσχετίζεται με διαταραχές που σχετίζονται με την IgA1 μόνο. Οι λόγοι της αποκλειστικής συμμετοχής της ανοσοσφαιρίνης IgA1 στην παθογένεια της πορφύρας HS παραμένουν ασαφείς. Υπάρχουν όμως πρόσφατες ερευνητικές εργασίες που δείχνουν ότι η παθολογική γλυκοζυλίωση της IgA1 μπορεί να είναι σημαντικός παράγοντας στην ανοσοπαθογένεση της πορφύρας HS^{3,4}.

2. Επιδημιολογία και Αιτιοπαθογένεια

Η πορφύρα HS είναι ο πιο συχνός τύπος αγγειίτιδας στα παιδιά, ενώ είναι ασυνήθης στους ενηλίκους. Ανοσοφθορίζουσα χρώση των ιστών συνήθως αποκαλύπτει την παρουσία ανοσοκαθίζεων που αποτελούνται κυρίως από IgA στα τοιχώματα των μικρών αγγείων και στα νεφρικά σπειράματα. Η αιτιολογία παραμένει άγνωστη. Εποχιακές αυξήσεις της συχνότητας με αιχμές κατά την άνοιξη, το φθινόπωρο και το χειμώνα έχουν αναφερθεί, αλλά τα ευρήματα αυτά είναι αντιφατικά. Σε τουλάχιστο 50% των προσβαλλομένων παιδιών μια λοίμωξη του ανωτέρου αναπνευστικού προιογείται της εισβολής της νόσου κατά αρκετές ημέρες ή εβδομάδες. Ο πιο συχνά απομονούμενος μικροοργανισμός είναι ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας A. Εμβολιασμοί και χρήση μερικών φαρμάκων, ειδικά της πενικιλίνης, της αμπικιλίνης, της ερυθρομυκίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων έχουν θεωρηθεί γεγονότα που συμβάλλουν στην έκλυση της νόσου. Η λοίμωξη με την Bartonella henselae έχει αναφερθεί ότι προιογείται σαν αιτιολογικός παράγοντας της νόσου σε ορολογική μελέτη. Στη μελέτη αυτή 12 από 18 παιδιά (67%) με πορφύρα HS ήταν θετικά για τη λοίμωξη από Bartonella henselae σε σχέση με 8 από 57 παιδιά στην ομάδα ελέγχου (14%) ($p < 0.001$)⁵. Στα παιδιά δεν παρατηρήθηκε σχέση με τον Parvovirus B19 και τον Parvovirus V9⁶.

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση σε οικογένειες. Η γενετική βάση της ευπάθειας στην πορφύρα HS μπορεί

να επάγεται από αριθμό γενετικών τόπων στους οποίους συμπεριλαμβάνεται το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας. Η νεφρίτιδα Henoch-Schönlein και η IgA νεφροπάθεια έχουν συσχετισθεί με ανεπάρκεια στο δευτέρο και τέταρτο στοιχείο του συμπληρώματος που κωδικοποιούνται από την περιοχή III του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητος και με εξάλεψη του γονιδίου του C4. Μη ισχυρή γενετική συσχέτιση με το HLA-B35 και το HLA-DR4 έχει επίσης περιγραφεί. Πιο πρόσφατα παρατηρήθηκε αυξημένη ευπάθεια στην πορφύρα HS σε Ιταλούς ασθενείς που είχαν το αλλήλιο HLA-DRB1*01 ή DRB1*11. Στην περιοχή Lugo της βορειοδυτικής Ισπανίας παρατηρήθηκε αυξημένη ευπάθεια στην πορφύρα HS σε παιδιά και ενηλίκους που φέρουν το γονίδιο HLA-DRB1*01. Ακόμη, το HLA DRB*07 ήταν ελαττωμένο σε συχνότητα σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα⁷. Στον ίδιο πληθυσμό, πολυμορφισμοί του κωδωνίου 469 της περιοχής ICAM-1 σχετίζονται με προστασία έναντι σοβαρών γαστρεντερικών επιπλοκών στην πορφύρα Henoch-Schönlein⁸. Πολυμορφισμοί του γονιδίου IL-Ra μπορεί να ελέγχουν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις στην πορφύρα Henoch-Schönlein και την IgA νεφροπάθεια⁹.

Αν και η πορφύρα HS μπορεί να εμφανισθεί από την ηλικία των 6 μηνών μέχρι την ενήλικο ζωή, 50% των περιπτώσεων παρατηρούνται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών και 75% των ασθενών είναι ηλικίας κάτω των 10 ετών. Η διάμεση ηλικία εισβολής είναι τα 4 έτη. Οι περισσότερες μελέτες έχουν βρει υψηλότερη συχνότητα στα αγόρια από ότι στα κορίτσια, με λόγο άρρενος προς θήλυ μεγαλύτερο από 1.5. Στους ενηλίκους, επίσης, έχει αναφερθεί υψηλότερη συχνότητα στους άνδρες. Η επήσια συχνότητα της πορφύρας HS στα παιδιά κυμαίνεται από 135 μέχρι 180 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Η επήσια συχνότητα της πορφύρας HS στους ενηλίκους είναι πολύ μικρότερη. Έτσι, αν και η μέση επήσια συχνότητα στην περιοχή της Κοπενχάγης στη Δανία ήταν 180 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο στα παιδιά ηλικίας κάτω των 14 ετών, ήταν μόνο 8 ανά εκατομμύριο σε πληθυσμό ηλικίας άνω των 14 ετών¹⁰. Με βάση τα κριτήρια ταξινόμησης του Αμερικανικού Ρευματολογικού Κολλεγίου για την πορφύρα HS¹¹, οι Watts et al βρήκαν επήσια συχνότητα 13 περιπτώσεις σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 16 ετών στην περιοχή Norwich στη Μεγάλη Βρετανία¹². Στον ίδιο πληθυσμό η συχνότητα της πορφύρας HS ήταν μόνο 3.4 ανά εκατομμύριο, όταν χρησιμοποιούντο οι ορισμοί του Chapel Hill Consensus Conference. Με βάση τα κριτήρια που προτάθηκαν από τους Michel et al¹¹, η επήσια συχνότητα της πορφύρας HS στους ενηλίκους – πληθυσμό μεγαλύτερο των 21 ετών – στην περιοχή του Lugo ήταν 14.3 ανά εκατομμύριο¹³. Μια πρόσφατη μελέτη από την Ισπανία

ανέφερε συχνότητα 10.5 ανά 100.000 παιδιά ηλικίας μικρότερης των 14 ετών¹⁴. Η εισβολή ήταν πιο συχνή το φθινόπωρο και το χειμώνα. Σε 36% των περιπτώσεων μια λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού παραπτηρήθηκε πριν από την εισβολή της αγγειίτιδας. Αν και η κλασισκή κλινική τριάδα της πορφύρας HS αποτελείται από Ψηλαφητή πορφύρα, συμπτώματα από τις αρθρώσεις και κοιλιακό άλγος, η νεφρική προσβολή αποτελεί την πιο σοβαρή επιπλοκή.

3. Κλινικές Εκδηλώσεις

Ασθενείς με πορφύρα Henoch-Schönlein τυπικά εμφανίζονται με πυρετό οξείας εισβολής, ψηλαφητή πορφύρα των κάτω άκρων και γλουτών, κοιλιακό άλγος, αρθρίτιδα και αιματουρία. Η πορφύρα μπορεί να είναι εκτεταμένη και συρρέουσα και σε μερικές περιπτώσεις περιλαμβάνει τα άνω άκρα και τον κορμό. Το κοιλιακό άλγος που προκαλείται είτε από οίδημα του εντέρου είτε από αληθή ισχαιμία του μεσοεντερίου, συχνά είναι κωλικοειδές και μπορεί να επιδεινούται μετά τα γεύματα. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν ναυτία, εμέτους και αιμορραγία του ανωτέρου ή κατωτέρου γαστρεντερικού. Η αρθρική νόσος στην πορφύρα HS εκδηλώνεται σαν αρθραλγίες ή αρθρίτιδα των μεγάλων αρθρώσεων, ειδικά των γονάτων και των ταρσών και σε μικρότερο βαθμό, των καρπών και των αγκώνων, συχνά με μεταναστευτικό χαρακτήρα. Το κλινικό χαρακτηριστικό της σπειραματονεφρίτιδας στην πορφύρα HS είναι η μικροσκοπική αιματουρία που συνοδεύεται από πρωτεΐνουρία. Η σπειραματονεφρίτιδα σχεδόν πάντοτε έπεται της εμφάνισης των δερματικών βλαβών στην πορφύρα HS, κατ' αντίθεση προς τη γαστρεντερική νόσο και την αρθρίτιδα που μπορεί να προηγούνται της εισβολής της πορφύρας. Η πορφύρα HS σπάνια προσβάλλει άλλα όργανα από το δέρμα, τις αρθρώσεις, το γαστρεντερικό σωλήνα και τους νεφρούς, αν και έχει αναφερθεί πινευμονική προσβολή με εκδήλωση αιμόπτωση.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της πορφύρας HS ποικίλουν με την ηλικία. Ανάμεσα σε παιδιά με πορφύρα HS, τα νήπια έχουν ηγιατρερη νόσο. Τα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών είναι λιγότερο πιθανό από μεγαλύτερα παιδιά να εμφανίσουν σπειραματονεφρίτιδα ή επιπλοκές από το γαστρεντερικό. Σαν ομάδα, τα παιδιά με πορφύρα HS έχουν πιο συχνά προσβολή του γαστρεντερικού - ειδικά ειλεοειλιακό εγκολεασμό - αλλά λιγότερο συχνά προσβολή των νεφρών από τους ενηλίκους. Η σπειραματονεφρίτιδα στους ενηλίκους είναι πιο πιθανό να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, καθώς παρατηρείται σε 13% των προσβαλλομένων ενηλίκων.

4. Διάγνωση

Η πορφύρα HS πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τη δερματική λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, την κρυοσφαιριναιμία, την ANCA-σχετιζόμενη αγγειίτιδα, νόσους του συνδετικού ιστού που σχετίζονται με αγγειίτιδα και λοιμώξεις, όπως η ενδοκαρδίτιδα. Κριτήρια ταξινόμησης για την πορφύρα HS έχουν καθιερωθεί από το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας¹¹. Η δερματική πορφύρα είναι το sine qua non στοιχείο της πορφύρας HS. Για το λόγο αυτό η βιοψία δέρματος παρέχει τρόπο οριστικής διάγνωσης μέσω απόδειξης της εναπόθεσης IgA στα συμπτώματα των αγγείων. Η διενέργεια μελέτης με άμεσο ανοσοφθορισμό σε βιοψία δέρματος είναι ο μόνος τρόπος επιβεβαίωσης της διάγνωσης της πορφύρας HS. Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα είναι το κύριο μικροσκοπικό εύρημα στα περισσότερα προσβεβλημένα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος και του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι νεφρικές βλάβες ποικίλουν από ελάχιστη νόσο μέχρι εστιακή ή διάχυτη υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα με μηνοειδείς σχηματισμούς. Μελέτες ανοσοφθορισμού σε βιοψίες νεφρού δείχνουν εναπόθεση IgA στο μεσάγγειο. Αγγεία μέσου μεγέθους σπιάνια προσβάλλονται στην πορφύρα HS, εκτός από ασθενείς με IgA μονοκλωνικές γαμαπάθειες.

5. Πορεία

Με την εξαίρεση ασθενών με βαριά νεφρική προσβολή, η πορφύρα HS είναι αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση που διαρκεί περίπου 4 εβδομάδες, με εύρος από 3 ημέρες μέχρι 2 χρόνια. Η πορφύρα HS είναι μια καλοήθης νόσος για την οποία απαιτείται μόνο υποστηρικτική θεραπεία. Η πορφύρα υφίσταται ταχύτερα με κλινήρη ανάπauση. Σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της προοδευτικής σπειραματονεφρίτιδας, η βαριά ισχαιμία του μεσαντερίου ή του όρχεος και σε σπάνιες περιπτώσεις η πνευμονική αιμορραγία παρατηρούνται σε λιγότερο από 2% των ασθενών στις περισσότερες σειρές. Μέχρι και 40% των ασθενών παρουσιάζουν υποτροπές της νόσου, αλλά οι υποτροπές αυτές είναι ηπιότερες από το αρχικό επεισόδιο και συνήθως δεν απαιτούν ανοσοκαταταλτική θεραπεία.

6. Θεραπεία

Η θεραπεία της πορφύρας HS δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί να βελτιώσουν τις αρθραλγίες, με κίνδυνο να προκαλέσουν εξαρση των συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σύστημα και πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με

σπειραματονεφρίτιδα. Μελέτες σε σειρές ασθενών με πορφύρα HS δεν παρέχουν πειστικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των κορτικοστεροειδών για πολλά από τα κλινικά συμπτώματα της νόσου. Αρκετές μορφές πορφύρας HS πιθανότατα είναι πολύ ασυνήθεις για να αποτελέσουν το ενδιαφέρον ελεγχόμενων κλινικών μελετών. Τα κορτικοστεροειδή ανακουφίζουν τα συμπτώματα από τις αρθρώσεις και το γαστρεντερικό, αλλά η αποτελεσματικότητά τους στη νεφρική νόσο είναι αντιφατική. Ωστόσο, θεραπεία με κορτικοστεροειδή ενδείκνυται σε περιπτώσεις προσβολής κριτικών οργάνων που δεν φαίνεται να είναι αυτοπεριοριζόμενη. Μη ελεγχόμενες μελέτες υποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός υψηλής δόσης κορτικοστεροειδών και κυτταροτοξικού παράγοντα μπορεί να βοηθήσει ασθενείς με βαριά σπειραματονεφρίτιδα¹⁵. Σε μη ελεγχόμενη μελέτη 21 παιδιών με πορφύρα HS και βαριά σπειραματονεφρίτιδα με μηνοειδείς σχηματισμούς, ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών και αζαθειοπρίνης φάνηκε να ελαττώνει τον κίνδυνο της νεφρικής ανεπάρκειας^{16,17}. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι σπάνια, εκτός από εντλίκους που παρουσιάζουν σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50% μηνοειδείς σχηματισμούς στη νεφρική βιοψία.

ABSTRACT

Henoch-Schönlein purpura

Panagiotis Athanassiou

Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Voula, Athens, Greece

Henoch-Schönlein purpura is a syndrome of acute vasculitis that affects primarily children. Main clinical manifestations are skin purpura, arthritis, abdominal pain, gastrointestinal haemorrhage and nephritis. The cause of the disease is unknown, being however clear that immunoglobulin A plays a pivotal role in its immunopathogenesis. The disease seems to be correlated with many different disorders of immunoglobulin A. Clinical manifestations of HS purpura are the result of diffuse leucocytoclastic vasculitis, which is due to the deposition of immunoglobulin A in the vessel walls. HS purpura is a self-limited disease, its duration being approximately 4 weeks, range 3 days to 2 years. It is a benign disease and supportive therapy is only required. Corticosteroids may ameliorate symptoms from arthritis and the gastrointestinal system, but their efficacy in renal disease is contradictory.

Key words: Henoch-Schönlein purpura, vasculitis, immunoglobulin A, arthritis, nephritis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children: report of 100 patients and review of the literature. Medicine 1999, 78: 395-409
2. Saulsbury FT. Heavy and light chain composition of serum IgA and IgA rheumatoid factor in Henoch-Schönlein purpura. Arthritis Rheum 1992, 35: 1377-1380
3. Allen AC, Bailey EM, Barratt J, et al. Analysis of IgA1 O-glycans in IgA nephropathy by fluorophore-assisted carbohydrazide electrophoresis. J Am Soc Nephrol 1999, 10: 1763-1771
4. Allen AC, Feehally J. IgA1 glycosylation and the pathogenesis of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2000, 35: 551-556
5. Ayoub EM, McBride J, Schmiederer M, et al. Role of *Bartonella henselae* in the aetiology of Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Infect Dis J 2002, 21: 31-34
6. Heegard ED, Taaning EB. Parvovirus B19 and parvovirus V9 are not associated with Henoch-Schönlein purpura in children. Pediatr Infect Dis J 2002, 21: 31-34
7. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, et al. HLA-DRB1*01 association with Henoch-Schönlein purpura in patients from northwest Spain. J Rheumatol 2001, 28: 1266-1270
8. Amoli MM, Matthey DL, Calvino MC, et al. Polymorphism at codon 469 of the intercellular adhesion molecule-1 locus is associated with protection against severe gastrointestinal complications in Henoch-Schönlein purpura. J Rheumatol 2001, 28: 1014-1018
9. Liu Z, Yang J, Chen Z, et al. Gene polymorphism in IL-1 receptor antagonist affects its production by monocytes in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. Chin Med J 2001, 114: 1313-1316
10. Nielsen HE. Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura. Acta Paediatr Scand 1988, 77: 125-131
11. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. Arthritis Rheum 1990, 33: 1114-1121
12. Watts RA, Jolliffe VA, Grattan CE, et al. Cutaneous vasculitis in a defined population-clinical and epidemiological associations. J Rheumatol 1998, 25: 28-34
13. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Comparative clinical and epidemiological study of hypersensitivity vasculitis versus Henoch-Schönlein purpura in adults. Semin Arthritis Rheum 1999, 28: 404-412
14. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, et al. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20 year epidemiologic and clinical study. Medicine (Baltimore) 2001, 80: 279-290
15. Cull D, Rosario V, Lally K, et al. Surgical implications of Henoch-Schönlein purpura. J Pediatr Surg 1990, 25: 741-743
16. Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. Response of Henoch-Schönlein purpura and crescentic nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. Clin Nephrol 1998, 49: 9-14
17. Kaku V, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: A multivariate analysis of prognostic factors. Kidney Int 1998, 53: 1755-1759

