

Zmiany w nerkach w chorobie Schönleina-Henocha – wpływ leczenia na rokowanie

Renal involvement in Schönlein-Henoch disease – impact of treatment on prognosis

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Jung
Adres do korespondencji: Dr n. med. Katarzyna Jobs, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: 22 681 72 36, faks: 22 681 67 63, e-mail: kjobs@wim.mil.pl
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Choroba Schönleina-Henocha jest najczęstszą formą zapalenia drobnych naczyń u dzieci. W naczyniach chorych odkładają się kompleksy immunologiczne zawierające immunoglobulinę A (IgA), wywołują one miejscowy stan zapalny i prowadzą do zaburzeń przepływu krwi i powstawania miejscowych ognisk martwicy (*vasculitis leukocytoclastica*). Przyczyna choroby pozostaje nieznana. W patomechanizmie podkreśla się zwiększenie stężenia IgA (zwłaszcza IgA1) w surowicy oraz obecność krążących kompleksów IgA i przeciwciał przeciwko IgA. Kompleksy immunologiczne mogą odkładać się w mezangium nerek, prowadząc do powstania różnych form kłębuszkowego zapalenia. Objawy ze strony nerek mogą przybierać różną formę: od bezobjawowego mikroskopowego krwinkomoczu do w pełni wyrażonego zespołu nerczycowego i niewydolności nerek. Zmiany w nerkach zazwyczaj pojawiają się wcześniej, w 85% przypadków w pierwszym miesiącu trwania choroby. Mogą jednak wystąpić w ciągu 6 miesięcy od pojawienia się pierwszych objawów. Ich obecność zmienia pomyślnie zazwyczaj rokowanie na gorsze. W przypadku gdy istnieje zagrożenie przewlekłego uszkodzenia nerek i rozważa się wprowadzenie agresywnego leczenia, pojawiają się wskazania do wykonania biopsji nerki. W ocenie rodzaju kłębuszkowego zapalenia nerek posługujemy się powszechnie klasyfikacją ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children). W opracowaniu zostały opisane najczęściej stosowane metody leczenia nerkowej postaci choroby. dotychczas nie ustalono jednego obowiązującego sposobu postępowania. Najczęściej stosowane są połączenia kortykosteroidów oraz pulsów z cyklofosfamidem. Jak najszybsze wdrożenie leczenia może zapobiec wystąpieniu przewlekłej choroby nerek i jej postępowi do formy szyłkowej.

Słowa kluczowe: plamica Schönleina-Henocha, krwinkomocz, czynność nerek, biopsja, leczenie

Summary

Schönlein-Henoch purpura is the commonest acute vasculitis in childhood. IgA deposits are seen in patient's small blood vessels. They are the reason of local inflammation, circulatory disturbance and focal necrosis (*vasculitis leukocytoclastica*). Pathogenesis of the disease is not known. Plasma IgA (especially IgA1) level is increased and there are immune complexes and antibodies against IgA in the blood of affected patients. Complexes affects renal mesangium leading to various forms of glomerulonephritis. Renal symptoms have a wide range of severity, from asymptomatic microscopic haematuria to nephrotic syndrome and renal failure. Most renal involvement occurs early, 85% within first month. Nevertheless they can develop later, usually to 6 months from the beginning of the disease. They worsens generally good prognosis. Renal biopsy is indicated when there is the risk of long-term renal damage and more aggressive therapy is required. In estimation of the type of glomerulonephritis the ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) classification is commonly used. We describe here various strategies of the therapy of renal forms of the disease. Pulsed cyclophosphamide with methylprednisolone is well accepted therapy. Early intervention can prevent patients progressing to end stage renal failure.

Key words: Schönlein-Henoch purpura, haematuria, renal function, biopsy, treatment

Choroba Schönleina-Henocha jest najczęstszą formą zapalenia drobnych naczyń u dzieci⁽¹⁻²⁾. W naczyniach chorych odkładają się kompleksy immunologiczne zawierające immunoglobulinę A (IgA), wywołują one miejscowy stan zapalny i prowadzą do zaburzeń przepływu krwi i powstawania miejscowych ognisk martwicy (*vasculitis leukocytoclastica*)⁽²⁾. Jakkolwiek przyczyna choroby pozostaje nieznaną, wiadomo, że rolę inicjującą mogą odgrywać zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze, leki, alergia na pokarmy, ukąszenia owadów, a także wiele różnych stanów chorobowych, jak choćby cukrzyca, celiakia czy niektóre nowotwory⁽¹⁻²⁾. W patomechanizmie podkreśla się zwiększenie stężenia IgA (zwłaszcza IgA1) w surowicy oraz obecność krążących kompleksów IgA i przeciwciał przeciwko IgA. U chorych stwierdza się nieprawidłowo glikolizowaną IgA1, podobnie jak u chorych z rozpoznaną nefropatią IgA⁽²⁻³⁾. Niektórzy autorzy postulują istnienie dysregulacji między limfocytami T i B, prowadzącej do nadprodukcji IgA1 po zadziałaniu czynnika inicjującego⁽²⁾. Kompleksy immunologiczne mogą odkładać się w mezangium nerek, prowadząc do powstania różnych form kłębuszkowego zapalenia. Choroba dotyczy najczęściej dzieci w wieku od 2 do 11 lat, ze szczytem zachorowań między 4. a 6. rokiem życia. Częściej występuje u chłopców. W około 30% przybiera formę nawrotową. Do zajęcia nerek dochodzi według różnych autorów w 25-50% przypadków⁽¹⁻²⁾.

TYPOWE OBJAWY KLINICZNE

Choroba najczęściej atakuje drobne naczynia skóry, stawów, przewodu pokarmowego i nerek. Zwykle zmiany są tak charakterystyczne, że rozpoznanie ustala się na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego⁽¹⁾. Manifestacja skórna spotykana jest w 70-95% przypadków. Charakterystyczna plamica obejmuje najczęściej pośladki i kończyny dolne. Zmiany są przeważnie niebolesne, czasem swędzące, ustępują, pozostawiając zasinienia. Zmiany stawowe spotykamy w ponad 75%. Objawiają się bólem i obrzękiem stawów, najczęściej skokowych, kolanowych i łokciowych. W obrębie przewodu pokarmowego objawem są bóle brzucha wywołane ogniskami zapalnymi w naczyniach krezki. Ból bywa silny, czasem z objawami „ostrego brzucha”, w 14-38% może mu towarzyszyć krwawienie z przewodu pokarmowego. W rzadkich przypadkach skutkiem nieprawidłowej fali perystaltycznej może stać się wgłobienie⁽¹⁾. Znacznie rzadziej obserwuje się zmiany w płucach (krwotoki) i ośrodkowym układzie nerwowym (ból głowy, drgawki)⁽¹⁾. Choroba trwa średnio 4 tygodnie, zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jak już wspomniano, u znacznego odsetka chorych nawraca jedno- lub wielokrotnie. Nawrotom sprzyja niewyleczone ognisko stanu zapalnego (np. migdałki, zęby)⁽¹⁻²⁾.

POSTAĆ CHOROBY SCHÖNLEINA-HENOCHA Z ZAJĘCIEM NEREK

Objawy ze strony nerek mogą przybierać różną formę: od bezobjawowego mikroskopowego krwinkomoczu do w pełni wyrażonego zespołu nerczykowego i niewydolności nerek. Zmiany w nerkach zazwyczaj pojawiają się wcześniej, w 85% przypadków w pierwszym miesiącu trwania choroby. Mogą jednak wystąpić w ciągu 6 miesięcy od pojawienia się pierwszych objawów. Ich obecność zmienia pomyślnie zazwyczaj rokowanie na gorsze^(1-2,4).

Białkomocz i krwinkomocz występują, jak już wspomniano, w około 30-50% przypadków. Ich obecność nie przesądza o niekorzystnym przebiegu choroby, wydaje się, że białkomocz <1 g na dobę zwykle nie wiąże się z trwałym uszkodzeniem nerek. Jeśli jednak pojawią się objawy zespołu nerczykowego lub uszkodzenie funkcji nerek, w 20% sytuacja prowadzi do przewlekłej choroby nerek^(2,4-5).

W przypadku gdy istnieje zagrożenie przewlekłego uszkodzenia nerek i rozważa się wprowadzenie agresywnego leczenia, pojawiają się wskazania do wykonania biopsji nerki. Kontrowersje dotyczą czasu wykonania badania, gdyż zarówno wykonane zbyt wczesne, jak i zbyt późne może prowadzić do złych decyzji terapeutycznych⁽¹⁾.

Typowymi znaleziskami w badaniu histopatologicznym są rozlane depozyty IgA, często z towarzyszącymi złogami IgG i C3, w mezangium nerek. W ocenie rodzaju kłębuszkowego zapalenia nerek posługujemy się powszechnie klasyfikacją ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children)⁽¹⁻²⁾. Obejmuje ona 6 stopni zmian: I – zmiany minimalne, II – rozplamowe mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (kzn): a – ogniskowe, b – rozlane, III – zewnątrzwołniczkowe kzn z obecnością półksiężyców w <50% kłębuszków, IV – obecność półksiężyców w 50-75% kłębuszków, V – półksiężyce w ponad 75% kłębuszków, VI – zmiany mezangiokapilarne. W stopniach od III do V zmiany dzieli się na: a – ogniskowe i b – rozlane. Przy wyborze metody leczenia przydatna jest także skala biorąca pod uwagę ostrość, czyli potencjalną odwracalność (półksiężyce komórkowe) i przewlekłość (półksiężyce włókniste) ocenianych zmian⁽²⁾.

LECZENIE CHOROBY SCHÖNLEINA-HENOCHA

W większości przypadków stosuje się jedynie leczenie objawowe. Pacjenci wymagają ograniczenia aktywności fizycznej. Podaje się leki uszczelniające naczynia krwionośne (rutyna, etamsylat). W celu złagodzenia dolegliwości bólowych podaje się niesteroidowe leki przeciwzapalne. Trzeba jednak zachować ostrożność przy

stosowaniu ich u pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego lub cechami uszkodzenia czynności nerek. Należy starannie leczyć wszystkie ogniska infekcji. W przypadkach o ciężkim lub przedłużającym się przebiegu można rozważyć włączenie steroidów. Ich podanie skraca przebieg choroby i łagodzi objawy^(1,2). Niestety, nie stwierdzono korelacji między ich stosowaniem a skłonnością choroby do nawrotów⁽¹⁾.

LECZENIE CHOROBY SCHÖNLEINA-HENOCHA Z ZAJĘCIEM NEREK

Jak wspomniano wcześniej, ustalenie metody leczenia nerkowej manifestacji choroby należałoby poprzedzić wykonaniem biopsji, a rodzaj zastosowanej terapii dopasować do rozległości i typu zmian stwierdzonych w kłębuszkach.

W 2004 roku ukazała się praca Hubera i wsp., w której autorzy udowodnili, że wczesne podanie steroidów nie zapobiega wystąpieniu zmian w nerkach, a przy już istniejących nie zapobiega postępowi choroby^(wg 1).

Jednak już w 1998 roku Niaudet i Habib zaprezentowali pracę na temat stosowania pulsów z metylprednizolonu u chorych z kzn na podłożu choroby Schönleina-Henocha⁽⁴⁾. Po stwierdzeniu, że na terenie Europy choroba odpowiada za 3% przypadków schyłkowej niewydolności nerek, autorzy za chorych z grupy ryzyka uznali tych, którzy mieli duży białkomoczu i/lub cechy uszkodzenia funkcji nerek. W opisywanym badaniu do biopsji nerki kwalifikowano dzieci z białkomoczem powyżej 30 mg/kg masy ciała na dobę. Do leczenia włączono chorych z białkomoczem większym niż 50 mg/kg mc/dobę i/lub biopsyjnym obrazem z obecnością półksiężyców w ponad 50% kłębuszków. Pacjentom podawano przez 3 dni dożylnie pulsy metylprednizolonu, a następnie doustny prednizon przez 3,5 miesiąca. Badanych obserwowano nawet do 16 lat (średnio 8) od rozpoczęcia leczenia. Z 38 obserwowanych dzieci 27 pozostawało bez objawów choroby, 3 miało niewielkie zmiany w badaniu moczu, u 4 stwierdzano cechy nefropatii i jedynie u 4 obserwowano postęp do schyłkowej niewydolności nerek. Autorzy uznali więc stosowane przez siebie leczenie za skuteczne. Zalecali także, aby terapię rozpoczynać wcześniej, zanim półksiężyce przybiorą formę włóknistych⁽⁴⁾. W leczeniu stosowano także cyklofosfamid, cyklosporynę, azatioprynę w różnych kombinacjach ze steroidami, a autorzy opracowań podają niejednorodne wyniki zastosowanego leczenia⁽¹⁾. Powszechnie uważa się jednak, że u pacjentów z grup ryzyka leczenie pulsami steroidowymi w wysokich dawkach połączone z lekami immunosupresyjnymi wykazuje zdolność do zmniejszenia liczby przypadków progresji choroby do schyłkowej niewydolności nerek. Najpowszechniej stosowanym leczeniem jest połączenie pulsów z cyklofosfamidem z metylprednizolonem⁽¹⁾.

Edström Halling i wsp. twierdzą jednak w pracy, która ukazała się w 2009 roku, że chociaż połączenie steroidów, cyklofosfamidu i blokerów układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) przyniosło dobre efekty u obserwowanych przez nich chorych, to jednak podobny efekt osiągnięto, stosując kortykosteroidy i blokery RAA bez cyklofosfamidu. Pierwszy sposób leczenia przyniósł zwiększenie filtracji kłębuszkowej (GFR), redukcję białkomoczu i zmniejszenie indeksu aktywności choroby. Jednak odległe wyniki leczenia były w obu grupach jednakowe⁽⁶⁾.

Z innych zastosowanych metod leczenia wymienić można wspomnianą wyżej blokadę układu RAA, dożylną podaż immunoglobulin, plazmaferezy, antykoagulanty, leki fibrynolityczne, czynnik XIII, rytuksymab czy leukocytoferozę⁽¹⁾.

Blokery RAA okazały się skuteczne w zakresie redukcji białkomoczu i kontroli ciśnienia tętniczego. Podawanie immunoglobulin nie jest rekomendowane u dzieci – brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo terapii. W przypadku antykoagulantów i leków fibrynolitycznych nie dysponujemy dużymi, wiarygodnymi opracowaniami. Wydaje się, że leczenie to może mieć charakter wspomagający. Rytuksymab był dotychczas stosowany w małych grupach chorych – efekty jego użycia są obiecujące⁽¹⁾.

Plazmafereza (PF) według Hattoriego i wsp. wydaje się przynosić dobre efekty jako jedyne leczenie zastosowane we wczesnym etapie choroby^(wg 1). Według Schärera i wsp., którzy obserwowali swoich pacjentów do 23 lat od początku objawów, wczesnie zastosowana PF wydaje się wydłużać postęp do schyłkowej niewydolności nerek u niektórych chorych z gwałtownie postępującą postacią tej glomerulopatii. Za najistotniejszy pojedynczy predyktor złego rokowania autorzy uznają cechy niewydolności nerek we wczesnej fazie choroby⁽⁵⁾.

W 2010 roku ukazało się interesujące doniesienie Tanaki i wsp. na temat remisji nerkowej postaci choroby Schönleina-Henocha pod wpływem przypadkowego zakażenia parwowirusem B19⁽⁷⁾.

Podsumowując, można stwierdzić, iż pacjenci z postacią choroby Schönleina-Henocha z nieprawidłowymi badaniami moczu to grupa, którą należy uważnie monitorować. Trzeba wcześniej zidentyfikować tych, którzy mają objawy zespołu nerczycowego lub gwałtownie postępującą postać glomerulopatii, gdyż szybkie wdrożenie leczenia może u nich zapobiec wystąpieniu przewlekłej choroby nerek i jej postępowi do formy schyłkowej.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Sinclair P: Henoch-Schönlein purpura – a review. *Current Allergy & Clinical Immunology* 2010; 23: 116-120.
2. Prandota J.: Zespół Schönleina-Henocha. W: Sieniawska M., Wyszyńska T. (red.): *Nefrologia dziecięca. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa”*, Warszawa 2003: 213-232.
3. Lau K.K., Wyatt R.J., Moldoveanu Z. i wsp.: Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA neph-

- ropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 2067-2072.
- Niaudet P., Habib R.: Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr. Nephrol.* 1998; 12: 238-243.
 - Schärer K., Krmar R., Querfeld U. i wsp.: Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13: 816-823.
 - Edström Halling S., Söderberg M.P., Berg U.B.: Treatment of severe Henoch-Schönlein and immunoglobulin A nephritis. A single center experience. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 91-97.
 - Tanaka M., Seki G., Ishizawa K. i wsp.: Resolution of Henoch-Schönlein purpura nephritis after acquired IgA deficiency. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 2355-2358.

III Ogólnopolski Zjazd „Radiologia w neonatologii” 7-8 października 2011 r., Cedzyna k. Kielc

Komitet naukowy i organizacyjny Zjazdu tworzą:

Przewodnicząca Komitetu Naukowego i Organizacyjnego:

Prof. dr hab. n. med. Maria K. Kornacka

Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Wiceprzewodniczący Komitetu Naukowego i Organizacyjnego:

Dr n. med. Michał Brzewski

Zakład Radiologii Pediatricznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Tematy wiodące Zjazdu:

- Kaniule, cewniki, rurki intubacyjne a noworodek – algorytmy postępowania, powikłania i zapobieganie
 - Problemy endokrynologiczne w neonatologii i radiologii
- Wskazania do badań rezonansu magnetycznego i tomografii wielorządowej u noworodków
 - Ciało modzelowate i mózdzek – struktury stale mało poznane – rozwój i patologia
- Trudności w diagnostyce zaburzeń drożności przewodu pokarmowego u noworodków – sesja interaktywna
 - PDA – trudności diagnostyczne, kwalifikacyjne, kwalifikacja do zamknięcia

Więcej informacji na stronie www.grupamedica.pl

Biuro organizacyjne Zjazdu:



Grupa Medica s.c.

ul. Pomorska 40

91-408 Łódź

tel.: 42 630 01 88

faks: 42 630 07 74

biuro@grupamedica.pl

www.grupamedica.pl