

Agata Jamrozik¹, Adam Sybilski^{1,2}, Monika Pohorecka¹,
Konrad Patena¹

Received: 29.08.2012

Accepted: 21.09.2012

Published: 30.11.2012

Zespół Schönleina-Henocha – nowe wyzwania diagnostyczne w starej chorobie

Henoch-Schönlein purpura – old disease, new diagnostic challenges

¹ Oddział Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, CSK MSW w Warszawie. Ordynator: dr n. med. Adam J. Sybilski

² Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Wydział Nauki o Zdrowiu WUM w Warszawie.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

Adres do korespondencji: Oddział Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: 22 508 12 20, e-mail: adam.sybilski@cskmswia.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

W pracy przedstawiono historię, kliniczne postaci zespołu Schönleina-Henocha (ZSH), powikłania narządowe oraz bieżące zalecenia dotyczące prowadzenia chorych. Zespół Schönleina-Henocha to ostre, uogólnione zapalenie małych naczyń, spotykane u dotychczas zdrowych dzieci oraz u dorosłych. Choroba ta jest najczęstszym zapaleniem naczyń występującym u dzieci. Do klasycznych objawów należą: plamica nietrombocytopeniczna, bóle stawów, zapalenie stawów, zmiany w kłębuszkach nerkowych oraz powikłania dotyczące przewodu pokarmowego (ból brzucha, owrzodzenia żołądka, dwunastnicy oraz okrężnicy). Rzadziej pacjenci manifestują objawy neurologiczne: zapalenie naczyń mózgowych oraz zaburzenia dotyczące obwodowego systemu nerwowego. W patogenezie powstawania stanu zapalnego naczyń istotną rolę odgrywają przeciwciała z klasy IgA1, które prowadzą do odkładania się kompleksów immunologicznych, choć nie znamy jeszcze wszystkich mechanizmów, w jakich dochodzi do stanu zapalnego naczyń. Przyczyną powstawania kompleksów przeciwciał mogą być: infekcje, leki, szczepienia oraz inne mechanizmy immunologiczne. Nie ma specyficznych badań laboratoryjnych oraz markerów potwierdzających diagnozę, brak także konsensusu dotyczącego leczenia. W przypadku powikłań narządowych, kłębuszkowego zapalenia nerek rekomendowane jest systemowe podawanie steroidów. Leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę zaleca się w celu zmniejszenia białkomoczu. Prognozy uzależnione są od stopnia ciężkości powikłań nerkowych. Monitorowanie dzieci po zachorowaniu obejmuje: regularne badania moczu pod kątem białkomoczu, krwinkomoczu oraz pomiary ciśnienia tętniczego przez minimum 6 miesięcy. U kobiet, które przeżyły w dzieciństwie ZSH, w okresie ciąży ryzyko nadciśnienia tętniczego oraz białkomoczu jest statystycznie większe.

Słowa kluczowe: zespół Schönleina-Henocha, diagnostyka, zapalenie naczyń, nefropatia, plamica

Summary

Our article describes history, clinical features, systemic complications, current practice, and management of Henoch-Schönlein purpura (HSP). HSP is an acute, systemic, small-vessel vasculitis usually seen in healthy children and adults. HSP is the most common vasculitis affecting children. The classic symptoms are: nonthrombocytopenic purpuric rash, arthralgia or arthritis, glomerulonephritis and gastrointestinal involvement: abdominal pain, ulcerations in the stomach, duodenum and colon. More rarely, patients present neurological manifestations: cerebral vasculitis or peripheral nervous system dysfunctions. Although the pathogenetic mechanisms are still not fully described, the role of immunoglobulin A1 (IgA1) in the pathogenesis of the formation of the circulating immune complex was established. Antibody complexes form as a result of infections, drugs, vaccinations and immune mechanisms. There are no specific laboratory tests and markers which can confirm diagnosis. Treatment of HSP is controversial. Recognition of multiorgan manifestations, particularly glomerulonephritis needs the systemic steroids intervention. Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy is recommended for reduction of proteinuria. The prognosis depends on severity of renal involvement. Follow-up for children should include: urine testing for proteinuria and haematuria and measurement of a blood pressure for at least 6 months. The risk of complications (proteinuria, hypertension) during pregnancy occurs more often to women with previous history of HSP. Our article describes history, clinical features, systemic complications, current practice, and management.

Key words: Henoch-Schönlein purpura, diagnosis, vasculitis, nephropathy, purpura

Zespół Schönleina-Henocha (ZSH) to ostre zapalenie małych naczyń związane z odkładaniem się złożeń immunologicznych. Około 90% przypadków dotyczy dzieci, najczęściej dotychczas zdrowych. W przeciwieństwie do innych zapaleń naczyń ZSH jest chorobą w większości przypadków samoograniczającą się.

Historia tej choroby sięga ponad 200 lat wstecz. Pierwszy przypadek dotyczył chłopca, u którego wystąpił charakterystyczny zespół objawów: obrzęki, zapalenie stawów, krwimocz, smoliste stolce i żywoczerwona wysypka. Został opisany w 1802 roku przez doktora Williama Heberdena. Nazwa choroby pochodzi od nazwisk dwóch badaczy, którzy dokonali bardziej szczegółowej analizy jednostki: Johann Schönlein (rys. 1) w 1837 roku powiązał zapalenie stawów z plamicą, natomiast jego uczeń, Eduard Henoch (rys. 2), opisał związek zespołu z uszkodzeniem nerek oraz przewodu pokarmowego^(1,2). Jak już wspomniano, choroba ma najczęściej przebieg samoograniczający się, jednak w części przypadków (około 40%) może przebiegać z zaburzeniami funkcji nerek trwającymi najczęściej około 4-6 tygodni. Obraz kliniczny ZSH jest ogólnie znany, wciąż jednak nie ma pewności co do jego etiopatogenezy, brak też konsensusu co do optymalnego leczenia i dalszej kontroli pacjentów.

EPIDEMIOLOGIA

Do zachorowań na ZSH dochodzi najczęściej między 3. a 15. rokiem życia, choć 90% przypadków dotyczy dzieci w wieku poniżej 10 lat^(3,4). Średnia wieku chorujących dzieci to 6 lat⁽¹⁾. Zapadalność jest różna w zależności od badanego kraju – od 6 do 70 przypadków na 100 tys. We Francji roczna zapadalność wynosi 21,7/100 tys., w Irlandii 13,5/100 tys., w Wielkiej Brytanii około 20/100 tys.^(1,3,4) Niestety, według wiedzy autorów nie ma badań epidemiologicznych dotyczących ZSH w Polsce. Chociaż powszechnie uważa się, że choroba częściej dotyczy chłopców, badania nie są pod tym względem zgodne – część wskazuje na większą zapadalność chłopców (od 1,2:1 do 1,8:1)^(3,5,6), inne na brak różnic w tym zakresie. ZSH występuje u dzieci bez względu na rasę, jednak wyraźnie rzadziej w przypadku rasy czarnej⁽⁷⁾. Dorosłych choroba dotyczy około 100-krotnie rzadziej, w równym stopniu kobiet i mężczyzn. U dorosłych średnia wieku w momencie zachorowania wynosi około 50 lat. ZSH pojawia się głównie w okresie zimowo-wiosennym, zdecydowanie rzadziej w miesiącach letnich, co może być spowodowane związkiem ZSH z przebytymi infekcjami^(5,6,8).

ETIOLOGIA

Zespół Schönleina-Henocha to immunozależne zapalenie naczyń, które u osób predysponowanych może być efektem odpowiedzi na różnego rodzaju antygeny.



Rys. 1. Johann Schönlein (1793-1864)

Wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wśród osób z tej samej rodziny, co sugeruje uwarunkowanie genetyczne. Wśród chorujących częściej obserwuje się występowanie antygeny HLA-DRB*01 (*human lymphocyte antigen*), choć nie udało się wykazać związku tego fenotypu z nasileniem choroby lub konkretnym powikłaniem. Zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań nerkowych występuje natomiast u pacjentów, u których obecny jest antygen HLA-B35. U osób z ZSH znacznie rzadziej stwierdza się występowanie HLA-DRB*07, co sugeruje jego ochronny wpływ⁽²⁾.

Etiologia ZSH nie jest dokładnie poznana. Najszerzej przyjmowaną hipotezą jest jednak związek choroby z czynnikami infekcyjnymi. Za taką etiologią przemawia występowanie ZSH głównie u małych dzieci, w okresach zwiększonej zapalności na choroby infekcyjne (jesień, zima). Wywiad w kierunku infekcji górnych dróg oddechowych w czasie 3 tygodni poprzedzających zachorowanie jest dodatni u 90% chorych. Szczególnie często ZSH występuje w przypadku zapalenia zatok, zakażeń okołozębowych, próchnicy oraz po zapaleniu gardła⁽⁹⁾. ZSH może również towarzyszyć nawracającemu zapaleniu wsierdza⁽¹⁰⁾. Najczęściej zakażenia są spowodowane *Streptococcus spp.*⁽¹¹⁾, choć podejrzewa się, iż przyczyną może być większość czynników etiologicznych (tabela 1), w tym również infekcje pasożytnicze, *Helicobacter pylori*, zakażenia patogenami atypowymi (*Mycoplasma pneumoniae*), a czasami nawet zakażenie prątkiem *Mycobacterium tuberculosis*⁽¹²⁾, ponadto infekcje wirusowe – najczęściej parwowirus B19, HBV, HCV^(2,4).

Inne możliwe przyczyny wystąpienia ZSH to choroba nowotworowa (np. niedrobnokomórkowy rak płuc, rak



Rys. 2. Eduard Henoch (1820-1910)

prostaty), stosowane leki, przebyte szczepienia (np. po szczepieniu przeciwko grypie), toksyny (np. owadów), a także alergeny pokarmowe. Do leków najczęściej związanych z występowaniem choroby zaliczane są inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, antagoniści receptora angiotensyny II, antybiotyki oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne^(4,13). Zachorowania spowodowane stosowanym leczeniem oraz współistnieniem choroby nowotworowej dotyczą najczęściej osób dorosłych.

PATOGENEZA

Niezależnie od czynnika wywołującego objawy choroby Schönleina-Henocha spowodowane są przez odkładanie się w małych naczyniach złogów immunologicznych, których dominującym składnikiem są przeciwciała klasy IgA. Badania immunofluorescencyjne pokazują, że w proces chorobowy, oprócz IgA, zaangażowane są również składniki komplementu C3, fibryna oraz IgG. Jest to najprawdopodobniej rezultat krzyżowej reakcji immunologicznej wobec antygeny podobnego do antygeny tkanek własnych. Jednak fakt, że nie wykazano do tej pory antygeny specyficznego dla choroby, każe przypuszczać, że do odpowiedzi immunologicznej dochodzi w mechanizmie innym niż klasyczna reakcja antygen – przeciwciała. Z obserwacji wynika, iż u chorych z ZSH stężenie całkowitej IgA oraz IgA1 w surowicy jest wyższe, bez podwyższenia stężenia innych podtypów IgA. Nadal jest to zjawisko niewyjaśnione^(14,15). Do sugerowanych mechanizmów

Patogeny wirusowe i bakteryjne

<i>Streptococcus</i>
Parwovirus B19
HCV
<i>Bartonella henselae</i>
<i>Salmonella</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
HBV
<i>Shigella</i>

Tabela 1. Najczęstsze patogeny wirusowe i bakteryjne u dzieci z ZSH⁽²⁾

należy zaburzenie glikozylacji oligosacharydów fragmentu IgA1, co może powodować spadek klirensu przeciwciał i w efekcie ich patologiczne odkładanie się w naczyniach^(1,15). Ponadto zaobserwowano, iż u chorych z uszkodzeniem nerek występuje podwyższone stężenie IgG skierowanych przeciwko glikozylowanemu IgA1. W surowicy tych chorych wykrywa się duże kompleksy immunologiczne IgA1-IgG⁽⁴⁾. W biopsji nerek częstym znaleziskiem są kompleksy immunologiczne zawierające przeciwciała z klasy IgM⁽¹⁵⁾.

Niezależnie od powodu odkładania złogów immunologicznych IgA aktywuje układ dopełniacza poprzez drogę alternatywną i powoduje dalsze, systematyczne uszkodzenie śródbłoka (przede wszystkim w skórze i w nerkach)⁽⁴⁾.

Obecnie uważa się, że obok złogów IgA w patogenezie choroby mogą brać też udział inne czynniki. W ostrej fazie choroby wykrywa się znacznie podwyższone stężenie cytokin, np. TNF- α (*tumour necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów). W badaniach *in vitro* wykazano, w obecności TNF- α , zwiększone powinowactwo komórek śródbłoka do wiązania IgA. W trakcie choroby obserwuje się także podwyższone stężenie IL-6, PDGF, endotelin oraz tlenu azotu, jednak ich związek z patogenezą choroby jest niejasny⁽¹⁾.

Wciąż zbyt mało wiemy na temat specyficznych zaburzeń prowadzących do rozwoju nefropatii w przebiegu zespołu Schönleina-Henocha⁽¹⁵⁾. Podobnie jak w przypadku choroby przebiegającej bez uszkodzenia nerek zmiany dotyczą przede wszystkim funkcjonowania przeciwciał IgA. Obie odmiany kliniczne charakteryzują się podobnego stopnia zaburzeniami glikozylacji, jednak w przypadku choroby przebiegającej z nefropatią obserwowano dodatkowo zmniejszenie stopnia galaktozylacji oligosacharydów IgA. Podobne zaburzenia w budowie przeciwciał stwierdzono u pacjentów z chorobą Bergera, czyli z nefropatią IgA, co sugeruje, że patogeneza powstawania zmian w nerce w ZSH oraz zmian w najczęstszej pierwotnej postaci kłębuszkowego zapalenia nerek, nefropatii IgA, może być podobna. Obraz histologiczny oraz otrzymany w mikroskopii immunofluorescencyjnym jest nie do odróżnienia w obydwu wyżej wymienionych jednostkach chorobowych. Jednak w celu poznania dokładnej etiopatogenezy konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.



Rys. 3. Plamica skórna

PREZENTACJA KLINICZNA ZESPOŁU

Objawy ZSH zależą od lokalizacji i kalibru zajętych naczyń. Do klasycznej czwórki objawów należą:

- plamica bez trombocytopenii i koagulopatii;
- zapalenie stawów lub bóle stawowe;
- ból brzucha;
- objawy zajęcia procesem chorobowym nerek.

Nieco rzadziej pacjenci mogą prezentować objawy ze strony pozostałych układów (np. OUN)^(2,4,7,16). Częstość występowania objawów z poszczególnych układów przedstawiono w tabeli 3. Symptomy choroby pojawiają się od kilku dni do tygodni od początku choroby, a ich nasilenie bardzo różni się u poszczególnych pacjentów.

OBJAWY SKÓRNE

Jedną z typowych cech zespołu jest występowanie niebolesnych i najczęściej nieswędzących zmian skórnych o charakterze plamicy uniesionej (rys. 3). Zmiany te są pierwszym objawem choroby w około 70% przypadków. Zmiany skórne są tak charakterystyczną cechą ZSH, że rozpoznanie zespołu bez tych zmian, tylko przy obecności bólu brzucha lub stawów, jest praktycznie niemożliwe. W początkowej fazie zmiany mogą mieć wygląd nieznacznie uniesionego rumienia i blednąć pod wpływem ucisku, później stają się trwale purpurowe i wyraźnie twardnieją. Pojedyncze wykwyty mają zazwyczaj średnicę 2-10 mm⁽¹³⁾. Typowej plamicy uniesionej mogą jednak towarzyszyć zmiany skórne o charakterze pokrzywki (z towarzyszącym swędzeniem), pęcherzyków czy wybroczyn. Polimorficzny charakter zmian skórnych jest szczególnie typowy dla przebiegu choroby u dzieci. Pierwszy rzut wysypki zazwyczaj lokalizuje się od pasa w dół. U młodszych dzieci zmiany pojawiają się najpierw najczęściej na pośladkach i proksymalnych częściach ud, u starszych

na łydkach i kostkach. Zmiany skórne mogą też lokalizować się na narządach płciowych. W późniejszym etapie choroby nie jest rzadkie występowanie zmian skórnych powyżej pasa, np. na przedramionach czy uszach. Stosunkowo rzadko choroba dotyczy skóry twarzy, tułowia, dłoni oraz błon śluzowych. Zmiany skórne typu plamicy utrzymują się od 3 do 10 dni, jednak u kilkudziesięciu procent chorych mogą nawracać, najczęściej w okresie 2 miesięcy od pojawienia się pierwszych objawów. Wraz z uzyskiwaniem remisji zmiany skórne typu plamicy bledną, choć mogą po nich przez pewien czas pozostawać obszary pozapalnej hiperpigmentacji. Ostatecznie znikają bez śladu. W populacji dziecięcej do relatywnie rzadkich powikłań (<5% przypadków) należy martwica skóry⁽²⁾. U 35-70% pacjentów mogą wystąpić obrzęki ciastowate, najczęściej zlokalizowane w okolicy skóry owłosionej głowy, twarzy oraz grzbietowych powierzchni dłoni i rąk.

OBJAWY ZE STRONY PRZEWODU POKARMOWEGO

Dolegliwości związane z przewodem pokarmowym, takie jak ból brzucha, wymioty (czasami krwiste) czy biegunka z domieszką krwi, występują w 50-75% przypadków. Zdecydowanie najczęstszym z tych objawów jest ból, opisywany przez pacjentów jako tępy i lokalizujący się w nadbrzuszu lub okolicy pępka. Ból ten spowodowany jest podśluzówkowymi krwotokami i obrzękiem. Zmiany plamicze mogą być widoczne w endoskopii i obejmują zazwyczaj dwunastnicę, żołądek i jelito cienkie. W części przypadków może dojść do poważnych powikłań, takich jak: wgłobienie jelit (najczęstsze powikłanie), krwawienie do światła przewodu pokarmowego, ostre zapalenie trzustki czy enteropatia z utratą białka, perforacja^(1,2,17,18). Opublikowane niedawno badania Jauholi i wsp. pokazują, że częste są obecność krwi w stolcu, hipoalbuminemia bez białkomoczu oraz dodatni test α 1-antytrypsyny u pacjentów bez objawów gastrycznych. Może to sugerować częstsze zajęcie procesem chorobowym układu pokarmowego, niż wskazywałaby obecność objawów⁽¹⁶⁾. Objawy ze strony układu pokarmowego zazwyczaj występują w ciągu 8 dni od pojawienia się wysypki, choć dłuższy okres (tygodnie, miesiące) również był opisywany.

	Dorośli	Dzieci
Remisja	32,5%	31,6%
Niewielki białkomocz, wydolne nerki	32,7%	42,1%
Zespół nerczycowy, wydolne nerki	3,2%	1,7%
Umiarkowana niewydolność nerek	13,7%	12,2%
Ciężka niewydolność nerek	2,1%	5,3%
Schyłkowa niewydolność nerek	15,8%	do 7,0%

Tabela 2. Częstość odległych skutków nerkowych po przebiegu ZSH^(19,22)

W 15 do 35% przypadków objawy gastryczne mogą poprzedzać zmiany skórne, co czyni rozpoznanie ZSH bardzo trudnym.

OBJAWY ZE STRONY STAWÓW

Typowym objawem choroby są bóle stawów, pojawiające się u około 50% chorych, rzadko występujące jako objaw izolowany. Obserwuje się odwrotną korelację wieku pacjenta i ryzyka wystąpienia objawów związanych z zajęciem stawów. Najczęściej dotyczą dużych stawów kończyn dolnych (biodro, kolano, kostka). Często spotykane są okołostawowe obrzęki i tkliwość, jednak z reguły bez wysięku, rumienia i ucieplenia. U młodszych dzieci jednym z pierwszych objawów może być niechęć do chodzenia. Zdarza się, że ten objaw poprzedza wystąpienie plamicy o 1-2 dni. Choroba nie pozostawia trwałych uszkodzeń i deformacji^(1,2,5,6,13,19).

POWIKŁANIA NEFROLOGICZNE

Jednym z najpoważniejszych powikłań ZSH jest uszkodzenie nerek. Zajęcie nerek w przebiegu choroby u dzieci dotyczy od 20 do 54% przypadków. Do czynników ryzyka zalicza się płeć męską, wiek powyżej 7 lat, objawy skórne utrzymujące się powyżej miesiąca oraz obniżenie aktywności czynnika XIII krzepnięcia. W 90% objawy występują w czasie 4-6 tygodni od pojawienia się pierwszych objawów choroby. Uszkodzenie nerek występuje częściej u pacjentów, u których w trakcie infekcji poprzedzającej zachorowanie wystąpiły epizody krwinkomoczu. Znacznie częściej tego typu powikłania stwierdza się u pacjentów dorosłych (50-80%). Ponadto niemal u połowy chorych dochodzi do zajęcia nerek dopiero po miesiącu od pierwszych objawów. Wystąpienie wczesnych (w pierwszym tygodniu choroby) objawów ze strony przewodu pokarmowego zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań nerkowych.

W przypadku większości pacjentów rokowanie co do zachowania prawidłowej funkcji nerek jest dobre. U 2-12% dzieci w ciągu 3-4 lat od początku choroby

rozвивa się przewlekła niewydolność nerek. W tej grupie chorych u 20% obserwuje się późniejszą schyłkową niewydolność nerek. Do niekorzystnych czynników rokowniczych należą występowanie zespołu nerczycowego, zaburzenia funkcji nerek utrzymujące się od początku choroby, nieselektywny białkomocz oraz nadciśnienie tętnicze. U części pacjentów może wystąpić gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek. W przypadku dorosłych ryzyko trwałego uszkodzenia funkcji nerek jest wyższe i dotyczy około 30% chorych^(1,2,19,20). U dzieci istotne jest kontrolowanie ciśnienia tętniczego oraz wykonywanie badania ogólnego moczu porannego w celu oceny ewentualnego krwinkomoczu oraz białkomoczu przez około 6 miesięcy po ustąpieniu choroby⁽¹⁾. Charakterystyczne jest również zwiększone ryzyko wystąpienia białkomoczu oraz nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży, które przeżyły w dzieciństwie ZSH^(1,13,21).

POWIKŁANIA NEUROLOGICZNE

W przebiegu choroby mogą występować objawy ze strony układu nerwowego. Są one związane z nadciśnieniem tętniczym występującym w przebiegu zaburzenia funkcji nerek, krwawieniem do OUN lub zamknięciem światła naczynia przez złogi immunologiczne. Powikłania ze strony układu nerwowego najczęściej pojawiają się w pierwszych dwóch tygodniach trwania choroby, mogą jednak wystąpić także po kilku latach od zachorowania. Do objawów należą: bóle głowy (bardzo częste), zmiana zachowania, zaburzenia widzenia, mowy. Poważniejsze symptomy spotykamy rzadziej, należą do nich: zaburzenia świadomości, drżenia rąk, drgawki i objawy ogniskowe^(21,23,24). W przebiegu choroby można też zaobserwować, najczęściej przejściowe, zaburzenia funkcji nerwów obwodowych pod postacią mononeuropatii lub polineuropatii⁽²⁴⁾.

INNE, RZADKIE POWIKŁANIA

Wśród objawów zespołu Schönleina-Henocha czasami pojawiają się gorączka i złe samopoczucie. Sporadycznie

Zajęty narząd	Częstość	Opis zmian
Skóra	100%	Obecność zmian istotna dla rozpoznania, początkowo wykwyty mogą przypominać pokrzywkę lub rumień, następnie stają się purpurowe i wypukłe, plamica lokalizuje się symetrycznie na powierzchni wyprostnej kończyn dolnych, pośladkach, ramionach, rzadziej rozprzestrzenia się na twarz oraz na tułów
Stawy	>82%	Zazwyczaj pojedyncze, w stawach skokowych oraz kolanowych, ustępują bez pozostawienia deformacji oraz ograniczenia funkcji stawów
Przewód pokarmowy	50-75%	Najczęściej występuje ból, któremu mogą towarzyszyć wymioty, biegunka, czasem z obecnością krwi; masywne krwawienia, wgłobienie jelit, zapalenie trzustki, enteropatia z utratą białka są rzadkimi powikłaniami
Nerki	20-60%	Najczęściej izolowany krwinkomocz, bez białkomoczu lub z białkomoczem, makroskopowy krwiomocz, nadciśnienie tętnicze, czasem występujące jako objaw izolowany, ostry zespół nefrytyczny, nerczycowy, ostra niewydolność nerek
Układ moczowo-płciowy	>27% chłopców	Zapalenie jąder, do różnicowania ze skrzętem jądra
Układ nerwowy	2%	Bóle głowy, drgawki, krwotok śródmózgowy, zapalenie naczyń mózgowych
Układ oddechowy	<1%	Sporadycznie spotykane u dzieci

Tabela 3. Częstość występowania objawów ZSH ze strony poszczególnych układów⁽¹⁾

	Jednostki chorobowe do różnicowania	Badania różnicujące
Wysypka wybroczynowa	Sepsa (meningokokowa), idiopatyczna trombocytopenia, zespół hemolityczno-mocznicowy, białaczka, koagulopatie (np. hemofilia)	Posiewy krwi, parametry stanu zapalnego, liczba płytek, koagulogram
	Ostry krwotoczny obrzęk niemowląt (choroba Finkelsteina), zapalenie naczyń z nadwrażliwością, zapalenie małych naczyń	Układ komplementu, anti-dsDNA, przeciwciała przeciwjądrowe, ANCA, biopsja skóry
Zapalenie stawów	Toczeń rumieniowaty, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, gorączka reumatyczna	Układ komplementu, anti-dsDNA, przeciwciała przeciwjądrowe, czynnik reumatoidalny
	Septyczne zapalenie stawów, toksyczne zapalenie maziówki	Wywiad, badanie przedmiotowe
Ból brzucha	Zapalenie wyrostka robaczkowego	USG brzucha, RTG brzucha
Choroby nerek	Nefropatia IgA, zespół Bergera	Badania immunologiczne, badania histopatologiczne

Tabela 4. Diagnostyka różnicowa objawów ZSH

(<1%, szczególnie u dzieci) występują powikłania płucne, takie jak np. śródmiąższowe zapalenie płuc z krwawieniem do światła pęcherzyków płucnych⁽²⁵⁾. Inne wyniki osiągnięto w kohortowym badaniu grupy francuskiej – zmiany radiologiczne w płucach były często obserwowane: u 97% pacjentów znaleziono różnice w upowietrzeniu płuc, u 69% niewielkie zmiany śródmiąższowe⁽²⁶⁾. U chłopców relatywnie często (około 27%) występuje zapalenie jąder, które w części przypadków może przebiegać z silnymi dolegliwościami bólowymi. W takich przypadkach konieczne jest różnicowanie ze skrętem jądra^(1,27). W pojedynczych przypadkach stwierdzono zapalenie rogówki i błony naczyniowej oka⁽²⁸⁾.

Pomimo różnorodności wymienionych objawów choroba u dzieci ma najczęściej przebieg łagodny i samoograniczający się. Przeciętny czas trwania choroby to 2-3 tygodnie. U 15 do 40% dzieci pojawia się przynajmniej jeden nawrót choroby – w takich przypadkach objawy dotyczą zwykle wyłącznie skóry i przewodu pokarmowego.

KRYTERIA ROZPOZNANIA^(1,29)

Rozpoznanie ZSH najczęściej ustala się na podstawie obecności objawów klinicznych. W przypadkach obecności klasycznych objawów choroby zdiagnozowanie nie nastęrcza wielu problemów⁽²⁹⁾. W celu rozpoznania zespołu Schönleina-Henocha konieczne jest stwierdzenie następujących odchyleń:

- występowanie zmian skórnych o charakterze plamicy lub wybroczyn (niezwiązanych z trombocytopenią), występujących przede wszystkim na kończynach dolnych, oraz
- występowanie jednego z 4 objawów:
 - rozlanego bólu brzucha o nagłym początku,
 - bólu lub zapalenia stawów (objawiającego się bólem, obrzękiem, ograniczeniem ruchomości),

Korzyści z podawania glikokortykosteroidów u dzieci z ZSH

- Skrócony czas trwania bólów brzucha
- Zmniejszenie ryzyka wglóbenia
- Zmniejszenie ryzyka pokarmowego procedur (endoskopia, obrazowanie i chirurgia)
- Zmniejszenie ryzyka nawrotu
- Zmniejszenie ryzyka zajęcia nerek

Tabela 5. Korzyści podawania glikokortykosteroidów

- zaburzenia funkcji nerek (białkomoc powyżej 0,3 g/24 h lub wskaźnik białko/kreatynina powyżej 30 mmol/mg, krwinkomoc >5/wpw,
- leukoklastyczne zapalenie naczyń ze złoгами IgA lub rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek ze złoгами IgA stwierdzone w badaniu histopatologicznym nerki.

Powyższe kryteria zostały opracowane wspólnie przez Europejskie Towarzystwo Reumatologii Dziecięcej (Paediatric Rheumatology European Society, PRES), European League Against Rheumatism (EULAR)⁽²⁹⁾ oraz Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)⁽³⁰⁾ i cechują się 100% czułością oraz 87% swoistością.

RÓŻNICOWANIE

Ze względu na występowanie powikłań ze strony wielu układów ZSH można różnicować z licznymi jednostkami chorobowymi. W rozpoznaniu różnicowym w pierwszej kolejności należy wziąć pod uwagę choroby przebiegające z wybroczynami na skórze, np. sepsę o etiologii meningokokowej, trombocytopenię, odczynu polekowe, zespół hemolityczno-mocznicowy⁽⁷⁾. Inne choroby to: bakteryjne zapalenie wsierdza, zespół Gardnera-Diamonda, choć lokalizacja zmian w tych jednostkach chorobowych jest zazwyczaj inna⁽²⁾. ZSH należy również różnicować z guzkowym zapaleniem tętnic, zapaleniem skórno-mięśniowym, mieszaną chorobą tkanki łącznej, toczeniem^(2,13). Towarzysząca nefropatia może sugerować ziarniniakowatość Wegenera, nefropatię IgA oraz zespół hemolityczno-mocznicowy. Nasilone objawy ze strony układu pokarmowego przypominają czasami chorobę Leśniowskiego-Crohna⁽⁷⁾. Szczegółową diagnostykę

Kiedy rozważyć wykonanie biopsji nerki

- Ostre upośledzenie czynności nerek/zespół nercycowy
- Zespół nefrytyczny z zachowaną normalną funkcją nerek trwający 4 tygodnie
- Białkomoc jak w zespole nefrytycznym, utrzymujący się przez 4-6 tygodni (*urine protein/creatinine ratio* >250 mg/mmol, białkomoc znamienny)
- Przetwały białkomoc (*urine protein/creatinine ratio* >100 mg/mmol) trwający dłużej niż 3 miesiące lub kiedy rozpoznanie nie jest pewne

Tabela 6. Wskazania do wykonania biopsji nerki⁽¹⁾

Wskazania do hospitalizacji dzieci z ZSH
<ul style="list-style-type: none"> • Niemożność utrzymania właściwego nawodnienia dziecka przy doustnym podawaniu płynów • Silny ból brzucha • Znaczne krwawienie z przewodu pokarmowego • Zaburzenia stanu psychicznego • Zażęcie stawów o ciężkim przebiegu, ograniczenie chodzenia i/lub samoopieki • Niewydolność nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny), nadciśnienie tętnicze i/lub zespół nerczycowy

Tabela 7. Wskazania do hospitalizacji

różnicową, zwłaszcza w wypadku występowania izolowanych objawów, przedstawiono w tabeli 4.

LECZENIE

W ZSH nie ma jak dotąd jasno określonych standardów terapeutycznych. Rodzaj wdrożonego leczenia zależy przede wszystkim od stanu ogólnego chorego i od zajętych narządów. Zawsze należy wykluczyć etiologię infekcyjną i ewentualnie włączyć leczenie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe. W przypadkach ograniczonych do zmian skórnych zastosowanie znajduje postępowanie objawowe. Pomimo braku w piśmiennictwie jednoznacznych dowodów ich skuteczności pomocniczo podaje się preparaty działające hemostatycznie na naczynia krwionośne, takie jak np. etamsylat, preparaty rutyny. Przy nasilonych dolegliwościach bólowych zalecane jest ograniczenie aktywności fizycznej, oszczędzający tryb życia. Nie zaobserwowano jednak, by pozostawanie w łóżku miało wpływ na progresję choroby⁽¹⁾. Przy zajęciu stawów ulgę przynoszą niesteroidowe leki przeciwzapalne. Często chorobie towarzyszy nadciśnienie tętnicze. Lekami pierwszego rzutu są w tych postaciach ACE-I oraz inhibitory receptora II dla angiotensyny. Dla postaci z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego, uszkodzeniem nerek oraz nasilonymi dolegliwościami stawowymi rekomendowane jest stosowanie steroidów, drogą parenteralną lub dożylną. Stosuje się prednizolon w dawce 1-2 mg/kg/dobę (maks. 60 mg)^(1,2,7) przez 7 dni, następnie przez kolejne 7 dni w dawce zmniejszonej (0,5 mg/kg/dobę) lub puls z metyloprednizolonu (15 mg/kg/dobę przez 3 dni). W ostatnim czasie przeprowadzono kilka dużych badań, w których nie wykazano jednak przewagi steroidoterapii (prednizolon w dawce 2 mg/kg przez 7 dni, następnie 1 mg/kg przez kolejne 7 dni) nad placebo w długoterminowej prewencji powikłań ze strony nerek⁽²⁾. Steroidoterapia nie ma wpływu na plamicę oraz całkowity czas trwania choroby (tabela 6)⁽¹³⁾. Są natomiast doniesienia, iż wczesne zastosowanie steroidów znacząco redukuje objawy ze strony przewodu pokarmowego, ogranicza ból, zmniejsza ryzyko wystąpienia poważniejszych powikłań (takich jak wgłobienie jelit), a co za tym idzie – ogranicza konieczność przeprowadzania zabiegów operacyjnych, endoskopii oraz badań obrazowych jamy brzusznej⁽³¹⁾. W przypadku dzieci z podwyższonym stężeniem

Kiedy wskazana jest konsultacja nefrologiczna?
<ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzone, uporczywe nadciśnienie tętnicze • Upośledzenie czynności nerek • Makroskopowy krwiomocz pojawiający się przez 5 kolejnych dni • Zespół nerczycowy • Ostry zespół nefrytyczny • Przetrwwały białkomocz (>4 tygodni)

Tabela 8. Wskazania do przeprowadzenia konsultacji nefrologicznej⁽¹⁾

fibrinogenu oraz plazminogenu stosuje się steroidy w połączeniu z preparatami kwasu alfa-aminokapronowego⁽²⁾. W niektórych przypadkach ZSH powikłanych zaburzeniami funkcji nerek wskazana jest biopsja tego narządu (tabela 6). U osób z rozpoznaniem w biopsji uszkodzeniem kłębuszków nerkowych stosuje się wyższe dawki steroidów podawanych drogą doustną, czasem w połączeniu z cyklofosfamidem lub z preparatami azatiopryny lub dipirydamolu. Takie leczenie znacząco redukuje białkomocz. W niektórych przypadkach dołącza się puls z urokinazy. U dzieci, u których wystąpiły poważne powikłania z przewodu pokarmowego, np. niedokrwienie jelit, skuteczne może być połączenie podawanego doustnie prednizolonu z pulsami dożylnymi metyloprednizolonu. Opublikowano również doniesienia o skuteczności przetaczanych immunoglobulin. W przewlekających się postaciach steroidozależnych pomocne może być włączenie do leczenia cyklosporyny A. W przypadku obecności poważnych powikłań neurologicznych, takich jak udar, w pierwszej kolejności konieczne jest ustabilizowanie ciśnienia tętniczego, podawanie leków przeciwdrgawkowych, w udarze krwotocznym ewentualna, choć kontrowersyjna, szybka interwencja neurochirurgiczna. Przy obecności objawów sugerujących zajęcie OUN stosuje się steroidoterapię (puls z metyloprednizolonu, do 20 mg/kg) z cyklofosfamidem, leczenie to nie jest jednak zalecane w przypadku izolowanego zajęcia nerwów obwodowych. U dzieci, u których występują objawy towarzyszącej polineuropatii, konieczne może być włączenie leczenia jak w zespole Guillaina-Barrégo, czyli zastosowanie wlewni immunoglobulin, plazmaferezy⁽²⁴⁾. W przypadku krwawień płucnych zastosowanie znajdują wlewy z metyloprednizolonu⁽¹³⁾. U pacjentów z cięższym przebiegiem ZSH zawsze należy rozważyć hospitalizację (tabela 7), a przypadku powikłań nerkowych konsultację nefrologiczną (tabela 8).

PODSUMOWANIE

Od czasu, gdy ZSH został opisany po raz pierwszy, nastąpił niewątpliwie znaczny progres w diagnozowaniu oraz prowadzeniu pacjentów z tą wcale nierzadką jednostką chorobową. Musimy jednak wciąż dążyć do ustalenia nowych wytycznych, uzupełniających istniejące. Dokonujące się postępy w zrozumieniu procesów immunologicznych leżących u podłoża choroby przyczynią się być może do opracowania nowych strategii terapeutycznych w przyszłości.

PIŚMIENNICTWO:
BIBLIOGRAPHY:

1. McCarthy H.J., Tizard E.J.: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur. J. Pediatr.* 2010; 169: 643-650.
2. Gonzalez L.M., Janniger C.K., Schwartz R.A.: Pediatric Henoch-Schönlein purpura. *Int. J. Derm.* 2009; 48: 1157-1165.
3. Gardner-Medwin J.M., Dolezalova P., Cummins C., Southwood T.R.: Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197-1202.
4. Fervenza F.C.: Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Int. J. Derm.* 2003; 42: 170-177.
5. Trapani S., Micheli A., Grisolia F. i wsp.: Henoch Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin. Arthritis Rheum.* 2005; 35: 143-153.
6. Calviño M.C., Llorca J., García-Porrúa C. i wsp.: Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 279-290.
7. Sohagia A.B., Gunturu S.G., Tong T.R., Hertan H.I.: Henoch-Schönlein purpura – a case report and review of the literature. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2010; 2010: 597648.
8. Atkinson S.R., Barker D.J.: Seasonal distribution of Henoch-Schönlein purpura. *Br. J. Prev. Soc. Med.* 1976; 30: 22-25.
9. Nakaseko H., Uemura O., Nagai T. i wsp.: High prevalence of sinusitis in children with Henoch-Schönlein purpura. *Int. J. Pediatr.* 2011; 2011: 562638.
10. Berquist J.B., Bartels C.M.: Rare association of Henoch-Schönlein Purpura with recurrent endocarditis. *WMJ* 2011; 110: 38-40.
11. Schmitt R., Carlsson F., Mörgelin M. i wsp.: Tissue deposits of IgA-binding streptococcal M proteins in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Am. J. Pathol.* 2010; 176: 608-618.
12. Islek I., Muslu A., Totan M. i wsp.: Henoch-Schönlein purpura and pulmonary tuberculosis. *Pediatr. Int.* 2002; 44: 545-546.
13. Wieteska-Klimczak A., Smorzewska-Kiljan A., Kassur-Siemieńska B. i wsp.: Układowe zapalenie naczyń u dzieci. *Stand. Med. Pediatría* 2006; 3: 403-413.
14. Lau K.K., Wyatt R.J., Moldoveanu Z. i wsp.: Serum levels of galactose-deficient IgA in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 2067-2072.
15. Lau K.K., Suzuki H., Novak J., Wyatt R.J.: Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 19-26.
16. Jauhola O., Ronkainen J., Koskimies O. i wsp.: Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schönlein purpura: a 6-month prospective study. *Arch. Dis. Child* 2010; 95: 871-876.
17. Chang W.L., Yang Y.H., Lin Y.T., Chiang B.L.: Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 1427-1431.
18. Cheung K.M., Mok F., Lam P., Chan K.H.: Pancreatitis associated with Henoch-Schönlein purpura. *J. Paediatr. Child Health* 2001; 37: 311-313.
19. Knypl K., Rojek-Trembicka J.: Plamica Schönleina-Henocha z zespołem nerczycowym oraz ciężkim nadciśnieniem tętniczym. *Med. Prakt.* 2003; 5: 143-146.
20. Sanders J.T., Wyatt R.J.: IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2008; 20: 163-170.
21. Suh J.S., Hanh W.H., Cho B.S. i wsp.: A rare case of cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura with emphasis on the diagnostic value of magnetic resonance angiography (MRA) and single-photon emission computed tomography (SPECT) given normal magnetic resonance imaging (MRI). *Int. J. Dermatol.* 2010; 49: 803-805.
22. Coppo R., Mazzucco G., Cagnoli L. i wsp.: Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 2277-2283.
23. Misra A.K., Biswas A., Das S.K. i wsp.: Henoch-Schönlein purpura with intracerebral haemorrhage. *J. Assoc. Physicians India* 2004; 52: 833-834.
24. Garzoni L., Vanoni F., Rizzi M. i wsp.: Nervous system dysfunction in Henoch-Schönlein syndrome: systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1524-1529.
25. Nadrous H.F., Yu A.C., Specks U., Ryu J.H.: Pulmonary involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 1151-1157.
26. Chaussain M., de Boissieu D., Kalifa G. i wsp.: Impairment of lung diffusion capacity in Schönlein-Henoch purpura. *J. Pediatr.* 1992; 121: 12-16.
27. Ha T.S., Lee J.S.: Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 552-555.
28. Muqit M.M., Gallagher M.J., Gavin M. i wsp.: Henoch-Schönlein purpura with keratitis and granulomatous anterior uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89: 1221-1222.
29. Ozen S., Ruperto N., Dillon M.J. i wsp.: EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 936-941.
30. Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M. i wsp.: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 798-806.
31. Weiss P.F., Klink A.J., Localio R. i wsp.: Corticosteroids may improve clinical outcomes during hospitalization for Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics* 2010; 126: 674-681.