


## Izvorni rad | Original article



# Henoch-Schönleinov purpurni nefritis u djece: iskustva dvaju tercijskih centara za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske u razdoblju od 2006. do 2017. godine

## Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: experience of the two tertiary care centers for pediatric and adolescent rheumatology of the Republic of Croatia from 2006 to 2017

Nastasia Čekada<sup>1</sup>, Mario Šestan<sup>1</sup>, Martina Held<sup>1</sup>, Marijan Frković<sup>1</sup>, Saša Sršen<sup>3</sup>, Kristina Vrljičak<sup>1</sup>, Jasna Slaviček<sup>1</sup>, Luka Stričević<sup>2</sup>, Vitomir Metličić<sup>2</sup>, Mateja Batnožić Varga<sup>1</sup>, Marijana Čorić<sup>2</sup>, Merica Glavina Durdov<sup>4</sup>, Danica Galešić Ljubanović<sup>5</sup>, Marijan Saraga<sup>3</sup>, Danko Milošević<sup>1</sup>, Ivan Malčić<sup>1</sup>, Marija Jelušić<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

<sup>2</sup>Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

<sup>3</sup>Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split

<sup>4</sup>Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split

<sup>5</sup>Klinički zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava

### Deskriptori

HENOCH-SCHÖNLEINOVA PURPURA – epidemiologija, farmakoterapija, komplikacije; NEFRITIS – etiologija, farmakoterapija, klasifikacija, patologija; HEMATURIJA – etiologija; PROTEINURIJA – etiologija; BUBREG – patologija; BIOPSIJA; GLUKOKORTIKOIDI – terapijska primjena; INHIBITORI ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆEG ENZIMA – terapijska primjena; IMUNOSUPRESIVI – terapijska primjena; ISHOD LIJEČENJA, RETROSPEKTIVNE STUDIJE; HRVATSKA

### Descriptors

PURPURA, SCHÖNLEIN-HENOCH – complications, drug therapy, epidemiology; NEPHRITIS – classification, drug therapy, etiology, pathology; HEMATURIA – etiology; PROTEINURIA – etiology; KIDNEY – pathology; BIOPSY; GLUCOCORTICOIDS – therapeutic use; ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS – therapeutic use; IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS – therapeutic use; TREATMENT OUTCOME; RETROSPECTIVE STUDIES; CROATIA

**SAŽETAK.** *Cilj istraživanja:* Valjalo je utvrditi vrste bubrežnih komplikacija, indikacije za biopsiju, načine liječenja te moguće ishode u bolesnika s Henoch-Schönleinovim purpurnim nefritom (HSPN). *Ispitanici i metode:* Retrospektivna analiza podataka bolesnika s Henoch-Schönleinovom purpurom (HSP) liječenih u Klinikama za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Kliničkoga bolničkog centra Split, u razdoblju od 2006. do 2017. godine, u kojih se razvila bubrežna bolest prema kriterijima EULAR/PRINTO/PRES-a. *Rezultati:* Od 378 bolesnika s HSP-om u 81 (21,4%) razvila se bubrežna bolest, u 43 dječaka (53,1%) i 38 djevojčica (46,9%), s medijanom dobi 8,4 godine (2,5 – 16,8). Uočen je statistički značajan porast broja bolesnika s HSP-om tijekom jeseni i zime. Dob bolesnika pri dijagnozi pokazala se kao mogući prognostički čimbenik bubrežne bolesti. S povišenjem dobi bolesnika veći su izgledi za razvoj bubrežne bolesti, pri čemu se u dobi od 1 do 17 godina sa svakom godinom vjerojatnost razvoja nefritisa povećava u prosjeku oko 2,25%. Jednak broj bolesnika imao je istodobno hematuriju i proteinuriju (44,45%) te izoliranu hematuriju (44,45%), a njih samo 11,1% izoliranu proteinuriju. Biopsija bubrega obavljena je u 37 bolesnika (45,7%), a najviše bioptiranih bolesnika bilo je iz skupine s istodobnom hematurijom i proteinurijom (70,3%). Djeca s izoliranom hematurijom odnosno s izoliranom proteinurijom najčešće su liječena glukokortikoidima, dok su djeca s istodobnom hematurijom i proteinurijom najčešće liječena glukokortikoidima i inhibitorima enzima koji konvertira angiotenzin. Imunosupresivnim lijekovima liječeno je ukupno 16% bolesnika, među kojima je najviše onih iz skupine s istodobnom hematurijom i proteinurijom (69,2%). Samo se u jednog bolesnika (1,2%) razvilo bubrežno zatajenje uz potrebu za primjenom dijalize, dok je ishod ostalih ocijenjen kao dobar. *Zaključak:* Najvažniji čimbenik konačnog ishoda bolesnika s HSP-om jesu bubrežne komplikacije. Da bi se ovi bolesnici mogli optimalno liječiti, potrebno je donijeti konsenzus o indikacijama za biopsiju bubrega u HSPN-u te validirati postojeće patohistološke klasifikacije radi utvrđivanja koja od njih najbolje korelira s nepovoljnim ishodom bolesti.

**SUMMARY.** *Aim:* To determine types of renal complications, indications for biopsy, treatment methods and possible outcomes in patients with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Patients and methods:* Retrospective analysis of medical data of HSP patients treated at the Department of Paediatrics, University Hospital Centre Zagreb, and the Department of Paediatrics, University Hospital Centre Split, during the period from 2006 to 2017, who developed kidney disease according to EULAR/PRINTO/PRES criteria. *Results:* Out of 378 patients diagnosed with HSP, 81 (21.4%) developed kidney disease, out of whom 43 boys (53.1%) and 38 girls (46.9%), with the median age 8.4 years (2.5–16.8).. A statistically significant increase of patients with HSP was during autumn and winter. There is a greater chance of nephritis with the increase of patients age at diagnosis. For every year (from 1

### ✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. M. Jelušić, <https://orcid.org/0000-0002-1728-4260>, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Referentni centar za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva RH, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: [marija.jelusic@mef.hr](mailto:marija.jelusic@mef.hr)

Primljeno 7. kolovoza 2018., prihvaćeno 2. travnja 2019.

to 17 years) the chances increase by around 2.25%. Equal number of patients, 44.45%, had both hematuria and proteinuria or isolated hematuria, and only 11.1% isolated proteinuria. Renal biopsy was performed in 37 patients (45.7%), and most biopsied patients were from concurrent hematuria and proteinuria group (70.3%). Children with isolated hematuria or with isolated proteinuria were most often treated with corticosteroids while children with hematuria and proteinuria were most often treated with corticosteroids and angiotensin-converting enzyme inhibitors. Immunosuppressives were used in 16% of the patients, including most of those in the group with concurrent hematuria and proteinuria (69.2%). Only one patient (1.2%) developed renal insufficiency with the need for dialysis, while the outcome of the others was evaluated as good. *Conclusion:* Renal complications are the most important factor in the outcome of patients with HSP. For the optimal treatment of these patients it is necessary to bring consensus about the indications for kidney biopsy in HSP, and also to validate the existing pathohistological classification to affirm which one best correlates with the adverse outcome of the disease.

Henoch-Schönleinova purpura (HSP) ili IgA-vasculitis jest sistemski vaskulitis posredovan IgA-om od kojeg predominantno obolijevaju djeca, a može se pojaviti i u osoba odrasle dobi. Prema kriterijima EULAR/PRINTO/PRES-a, HSP pripada grupi negranulomatoznih upala malih krvnih žila (arteriola, kapilara i venula), dok je histopatološki definiran kao leukocitoklastični vaskulitis obilježen neutrofilnom infiltracijom stijenka malih krvnih žila, koji katkad može uzrokovati i nekrozu.<sup>1,2</sup> Bolest obilježava tetrada: palpabilna, netrombocitopenična purpura koja je obvezatni kriterij za postavljanje dijagnoze; zatim artritis ili artralgijske; abdominalna bol i bubrežna bolest. HSP najčešće je benigna i samoizlječiva dječja bolest, dok su komplikacije s mogućim smrtnim ishodom najčešće posljedice renalnog oštećenja. Simptomi bubrežne bolesti mogu se pojaviti od trećeg dana izbijanja purpura sve do nekoliko godina nakon početka bolesti.<sup>3</sup> Tijekom prvih triju mjeseci bolesti otkrije se najveći broj bolesnika s patološkim promjenama bubrega. Prema kriterijima EULAR/PRINTO/PRES-a za HSP, bubrežna bolest obilježena je proteinurijom, hematurijom ili histopatološki kao nefritis s predominantno IgA-depozitima u glomerularnom mezangiju.<sup>2</sup> Hematurija ili eritrociturija najčešći je oblik zahvaćanja bubrega u djece s HSP-om. Nalaz više od 5 eritrocita u urinu na velikome vidnom polju ili eritrocitnih cilindara u sedimentu urina ili  $\geq 2+$  u kvalitativnom pregledu urina testnom vrpcom uz purpuru kao obvezatni kriterij omogućava jednostavno dijagnosticiranje HSP-a. HSP-ov nefritis (HSPN) jest patohistološka dijagnoza koja se temelji na nalazu biopsije bubrega. Uzorak biopsiranog bubrega analizira se s pomoću svjetlosnog, imunofluorescentnog i elektronskog mikroskopa. Dijagnoza HSPN-a temelji se na nalazu proliferacije stanica u glomerularnom mezangiju, prevladavajućih zrnatih depozita IgA i C3-komponenta komplemента vidljivih s pomoću svjetlosne mikroskopije, uz odsutnost komponenata klasičnog puta aktivacije komplemента (C1q i C4). Elektronskom mikroskopijom uočeni mezangijski osmotski depoziti u glomerularnoj bazalnoj membrani dodatno potvrđuju ovu dijagnozu.<sup>1</sup>

U patohistološkoj dijagnostici bolesnika s HSPN-om rabi se nekoliko klasifikacija: ISKDC-ova (engl. *International Study of Kidney Disease in Children*), Haasova i Oksfordska klasifikacija.<sup>4-6</sup> Najčešće je upotrebljavana ISKDC-ova klasifikacija, koja se uglavnom temelji na prisutnosti i broju polumjeseca u histološkim nalazima.<sup>4</sup> Haasova i Oksfordska klasifikacija validirane su samo u IgA-nefropatiji. Najnovija klasifikacija iz 2017. godine, modificirana semikvantitativna klasifikacija (engl. *Modified Semiquantitative Classification – SQC*) koja evaluira 14 varijabla i procjenjuje ne samo aktivnu već i kroničnu komponentu bolesti, tek se treba validirati jer je provedena na uzorcima od samo 53 bolesnika.<sup>7</sup>

Cilj je ovog istraživanja proučavanje vrsta bubrežnih komplikacija, indikacija za biopsiju, načina liječenja te mogućih ishoda u bolesnika s HSPN-om.

### Ispitanici i metode

U ovo retrospektivno istraživanje uključena su sva djeca u dobi od 1 do 18 godina kojima je dijagnosticiran HSP u Klinikama za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Kliničkoga bolničkog centra Split, u razdoblju od 2006. do 2017. godine, a u koje se tijekom tog razdoblja razvila bubrežna bolest prema kriterijima EULAR/PRINTO/PRES-a.<sup>2</sup> Epidemiološki i klinički podaci o bolesnicima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije. Demografski podaci uključivali su spol, datum rođenja i dob pri početku razvoja HSP-a. Mikroskopska hematurija obilježena je s  $> 5$  eritrocita na velikome vidnom polju ili eritrocitnih cilindara u urinarnom sedimentu ili  $\geq 2+$  na testnoj vrpici za ispitivanje urina. Makroskopska hematurija definirana je kao hematurija vidljiva golim okom s  $> 1000$  eritrocita na vidnom polju. Proteinurija koja označava bubrežnu bolest definirana je s  $> 2+$  na testnoj vrpici ili s koncentracijom proteina  $> 0,3$  g/24 h. Biopsija bubrega učinjena je na temelju kliničkih i laboratorijskih nalaza, a biopsat je analizirao iskusni nefropatolog s pomoću svjetlosne, imunofluorescentne i elektronske mikroskopije.

HSPN je klasificiran prema nekoj od ovih klasifikacija:

TABLICA 1. ISHOD DJECE S HENOC-SCHÖNLEINOVIM PURPURNIM NEFRITISOM  
TABLE 1. OUTCOME OF CHILDREN WITH HENOC-SCHÖNLEIN PURPURA NEPHRITIS

Skupina /Group	Opis/Description	Ocjena ishoda /Evaluation of outcome	Broj bolesnika i postotak /Number of patients and percentage
A	Uredan status, uredni nalazi urina ili mikrohematurija i uredna bubrežna funkcija/Normal on physical examination, with normal urine or microhematuria and normal renal function	Dobar /Favourable	65 (80,3%)
B	Uredan status, proteinurija < 1 g/dan ili < 40 mg/h/m <sup>2</sup> , albumin/kreatininski omjer < 200 mg/mmol/Normal on physical examination, with proteinuria <1 g per day or <40 mg/h per m <sup>2</sup> , albumin/creatinine ratio <200 mg/mmol	Dobar /Favourable	15 (18,5%)
C	Proteinurija > 1 g/dan ili > 40 mg/h/m <sup>2</sup> , albumin/kreatininski omjer ≥ 200 mg/mmol i/ili hipertenzija, glomerularna filtracija >60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> /Proteinuria >1 g per day or >40 mg/h/m <sup>2</sup> and/or hypertension, glomerular filtration rate >60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	Loš /Unfavourable	0 (0%)
D	Renalna insuficijencija (procijenjena brzina glomerularne filtracije < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) i/ili završni stadij bubrežne bolesti (procijenjena brzina glomerularne filtracije < 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) ili smrt/Renal insufficiency (estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> or end stage renal disease (estimated glomerular filtration rate <15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) or death	Loš /Unfavourable	1 (1,2%)

- Haasova klasifikacija dijeli HSPN na temelju histoloških promjena u pet skupina: I. stupanj – nema/minimalna hipercelularnost mezangija; II. stupanj – < 50% glomerula pokazuje hipercelularnost mezangija i sklerozu; III. stupanj – fokalni proliferativni glomerulonefritis; IV. stupanj – difuzni proliferativni glomerulonefritis zahvaća do 45% glomerula; V. stupanj – > 45% globalno sklerotičnih glomerula i > 40% atrofičnih kortikalnih tubula.<sup>5</sup>
- Prema Oksfordskoj klasifikaciji, pojedinačno se ocjenjuju ova morfološka obilježja: hipercelularnost mezangija ( $M_0$ : ≤ 50% svih glomerula;  $M_1$ : > 50% svih glomerula), endokapilarna proliferacija ( $E_0$ : ne;  $E_1$ : da), segmentalna glomeruloskleroza ( $S_0$ : ne;  $S_1$ : da) i tubularna atrofija/intersticijska fibroza ( $T_0$ : ≤ 25%;  $T_1$ : 26 – 50%;  $T_2$ : > 50%).<sup>6</sup>
- ISKDC-ova klasifikacija, pak, dijeli HSPN u šest stupnjeva: I. stupanj – minimalne glomerularne promjene; II. stupanj – mezangijska proliferacija; III. stupanj – mezangijska proliferacija ili skleroza s manje od 50% polumjeseca; IV. stupanj – mezangijska proliferacija ili skleroza s 50 do 75% polumjeseca; V. stupanj – mezangijska proliferacija ili skleroza s više od 75% polumjeseca; VI. stupanj – membranoproliferativni glomerulonefritis.<sup>4</sup>

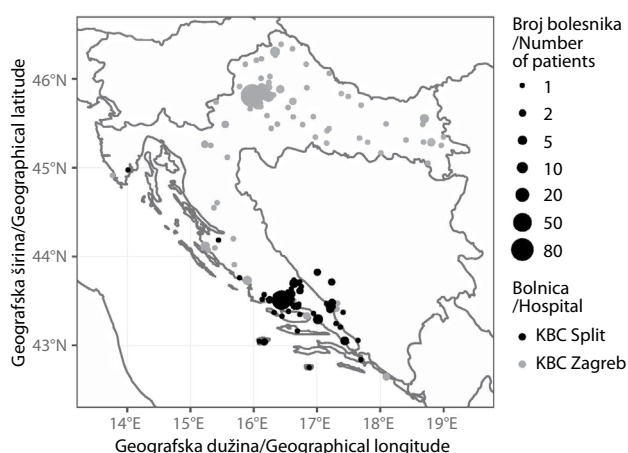
Prema ishodu bolesti, ispitanici su podijeljeni u četiri skupine (A, B, C i D) formirane na temelju modificirane Counahanove klasifikacije.<sup>8</sup> Ishod bolesnika svrstanih u skupine A i B ocijenjen je kao dobar, a ishod bolesnika u skupinama C i D kao loš (tablica 1.).

Sva statistika napravljena je primjenom statističkog programa R. Primjenom Poissonove regresije modeliran je broj dijagnosticiranih bolesnika ovisno o godiš-

njim dobima pri čemu se standardiziralo na KBC. Očekivani broj dijagnosticiranih bolesnika u godini za svako godišnje doba uspoređen je Z-testom. Utjecaj različitih čimbenika rizika (dob, spol, brzina sedimentacije eritrocita, vrijednost leukocita, generalizirani osip na pojavu nefritisa) određen je logističkom regresijom. Korekcija p-vrijednosti na višestruko testiranje napravljena je Bonferronijevom metodom.

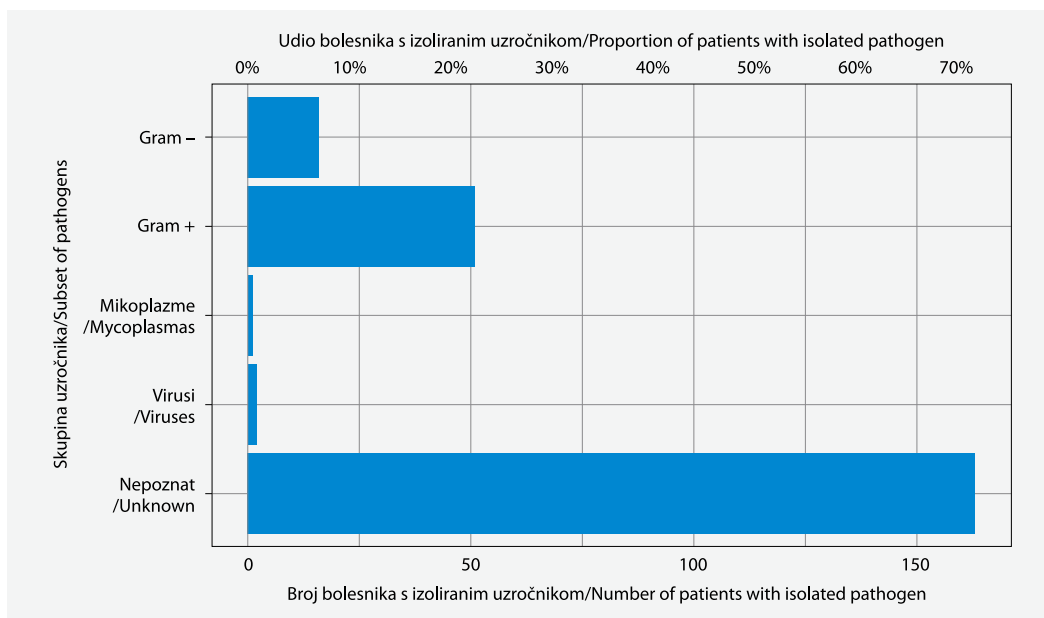
## Rezultati

U razdoblju od 2006. do 2017. godine u Kliničkome bolničkom centru Zagreb i Split dijagnosticirano je 378 bolesnika s HSP-om (grafikon 1.), a 81 bolesnik

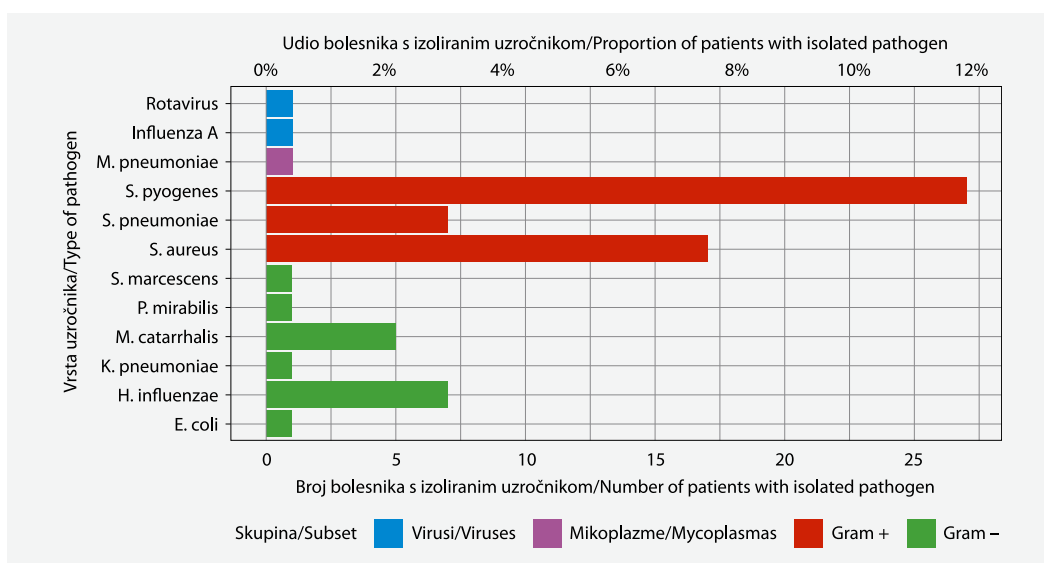


GRAFIKON 1. PROCIJENJENO PODRUČJE UPUĆIVANJA BOLESNIKA: ZEMLJOPISNA KARTA S PRIKAZOM MJESTA STANOVANJA BOLESNIKA I PODJELOM PREMA CENTRU LIJEČENJA

GRAPH 1. ESTIMATED PATIENT REFERRAL AREA: GEOGRAPHICAL MAP WITH THE PRESENTATION OF LOCATIONS OF PATIENTS' RESIDENCES, DIVIDED IN REGARD TO THE CLINIC WHERE THE TREATMENT TOOK PLACE



GRAFIKON 2. PRIKAZ UZROČNIKA PREMA SKUPINAMA OVISNO O BROJU I UDJELU BOLESNIKA  
 GRAPH 2. REPRESENTATION OF SUBSETS OF PATHOGENS IN DEPENDENCE OF PATIENT NUMBER AND SHARE



GRAFIKON 3. PRIKAZ VRSTA UZROČNIKA OVISNO O BROJU I UDJELU BOLESNIKA  
 GRAPH 3. REPRESENTATION OF PATHOGENS IN DEPENDENCE OF PATIENT NUMBER AND SHARE

(21,4%) obolio je od bubrežne bolesti koja zadovoljava kriterije EULAR/PRINTO/PRES-a. Među njima bila su 43 dječaka (53,1%) i 38 djevojčica (46,9%). Medijan (raspon) dobi u trenutku dijagnosticiranja HSP-a bio je 8,4 godine (2,5 – 16,8), a od postavljanja dijagnoze HSP-a do pojave HSPN-a 14,5 dana (0 – 300). Infekcija je prethodila razvoju HSP-a u 62,6% ispitanika. Od izoliranih uzročnika najčešći su *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis* (grafikoni 2. i 3.).

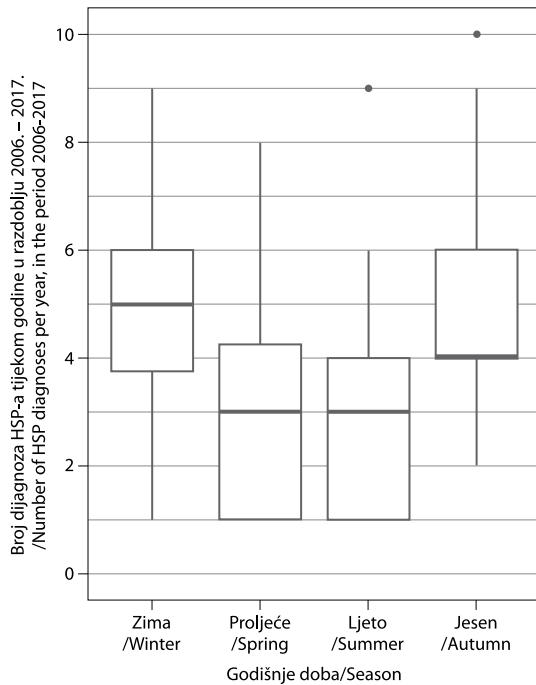
U proljeće i ljeto zamijećen je manji broj dijagnosticiranih bolesnika u odnosu prema jeseni i zimi. Naime,

tijekom proljeća ili ljeta uz 95%-tnu sigurnost očekujemo prosječan broj bolesnika između 2,2 i 4,7, dok ih je u jesen ili zimi između 4,1 i 6,1 ( $p = 0,002 - 0,04$ ) (grafikon 4.).

Prateći epidemiološke i kliničke značajke bolesnika s HSP-om, detektirali smo ovisnost oštećenja bubrega o dobi pri postavljanju dijagnoze. Što je dob bolesnika pri dijagnozi HSP-a viša, veći su izgledi za razvoj bubrežne bolesti, pri čemu u dobi od 1 do 17 godina sa svakom godinom prirodni algoritam omjera izgleda za razvoj nefritisa raste otprilike 0,13 ( $\log OR = 0,128$ ; 95%-tni CI = 0,057 – 0,198;  $p = 0,002$ ). Vjerojatnost

razvoja nefritisa u prosjeku se povećava sa svakom godinom za  $2,25 \pm 0,02\%$  (grafikon 5.). Pri ispitivanju čimbenika koji znače rizik od pojave nefritisa, spol, brzina sedimentacije eritrocita, razina leukocita te generalizirani osip nisu se pokazali kao važni prognostički čimbenici.

Bolesnici su, s obzirom na vrstu bubrežne komplikacije, podijeljeni u tri grupe: prva grupa imala je izo-



GRAFIKON 4. PRIKAZ BROJA BOLESNIKA U RAZLIČITIM GODIŠNIM DOBIMA TIJEKOM RAZDOBLJA 2006. – 2017.

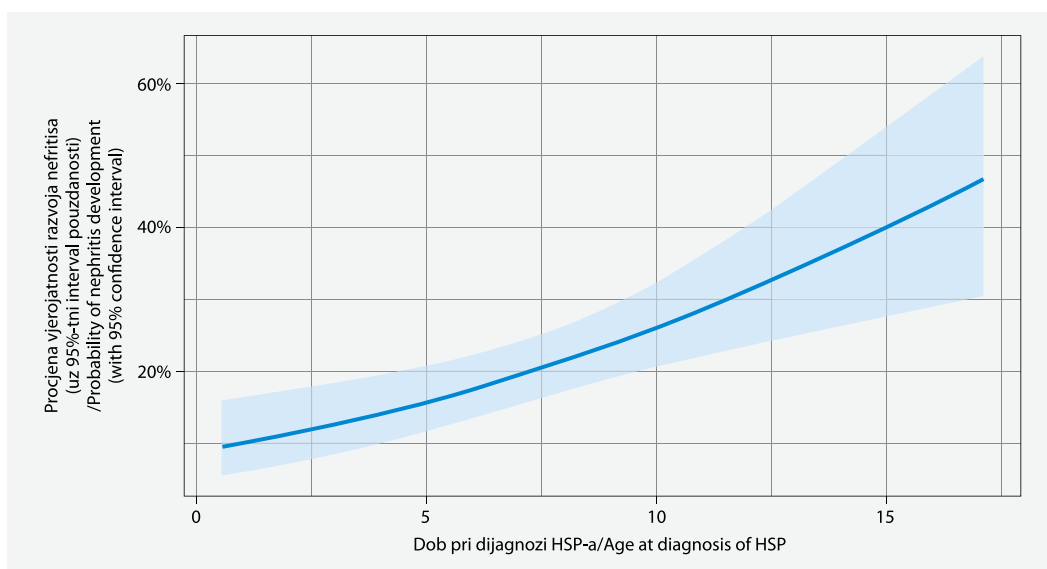
GRAPH 4. REPRESENTATION OF NUMBER OF PATIENTS DURING DIFFERENT SEASONS FOR PERIOD 2006-2017

liranu hematuriju, druga izoliranu proteinuriju, a treća istodobno obje. Od 81 djeteta s bubrežnom bolesti 36-ero djece (44,45%) imalo je istodobno hematuriju i proteinuriju, jednak broj imao je izoliranu hematuriju, a najmanji broj, njih 9 (11,1%), imao je samo proteinuriju.

Biopsija bubrega učinjena je u 37 bolesnika (45,7%) s bubrežnom komplikacijom. Među biopriranim bolesnicima njih 70,3% imalo je istodobno hematuriju i proteinuriju, 18,9% izoliranu hematuriju, a svega 10,8% imalo je izoliranu proteinuriju.

Biopirati bubrega analizirani su u 26-ero djece prema Haasovoj klasifikaciji, u dvoje prema Oksfordskoj, u dvoje prema ISKDC-ovoj klasifikaciji, dok su u dvoje djece primijenjene istodobno dvije klasifikacije: Oksfordska i ISKDC-ova u jednog djeteta, a Haasova i Oksfordska u drugoga. Za petero bolesnika bio je dostupan samo opisni nalaz, bez klasifikacije. Bolesnik s lošim ishodom (zatajenjem bubrega) imao je nalaz biopirata koji odgovara fokalnomu segmentalnom nefritisu III. stupnja prema ISKDC-ovoj klasifikaciji. U skupini djece koja su imala dobar ishod bolesti, ali s perzistirajućim nalazom proteinurije što nije bila nefrotskog ranga, koja su nakon 11-godišnjeg praćenja primjenom modificirane klasifikacije po uzoru na Counahana<sup>8</sup> svrstana u skupinu B (tablica 1.) i u koje je učinjena biopsija bubrega, najviše je bilo onih s III. stupnjem prema Haasovoj klasifikaciji (tablica 2.). No, i u skupini bolesnika koji su prema ishodu svrstani u skupinu A (tablica 1.) također je najviše onih s obavljenom biopsijom bubrega imalo nefritis III. stupnja prema Haasu (tablica 2.).

Pri liječenju bolesnika s bubrežnim komplikacijama davali smo glukokortikoide u njih 69,1%, a sljedeći



GRAFIKON 5. PRIKAZ VJEROJATNOSTI RAZVOJA NEFRITISA OVISNO O DOBI

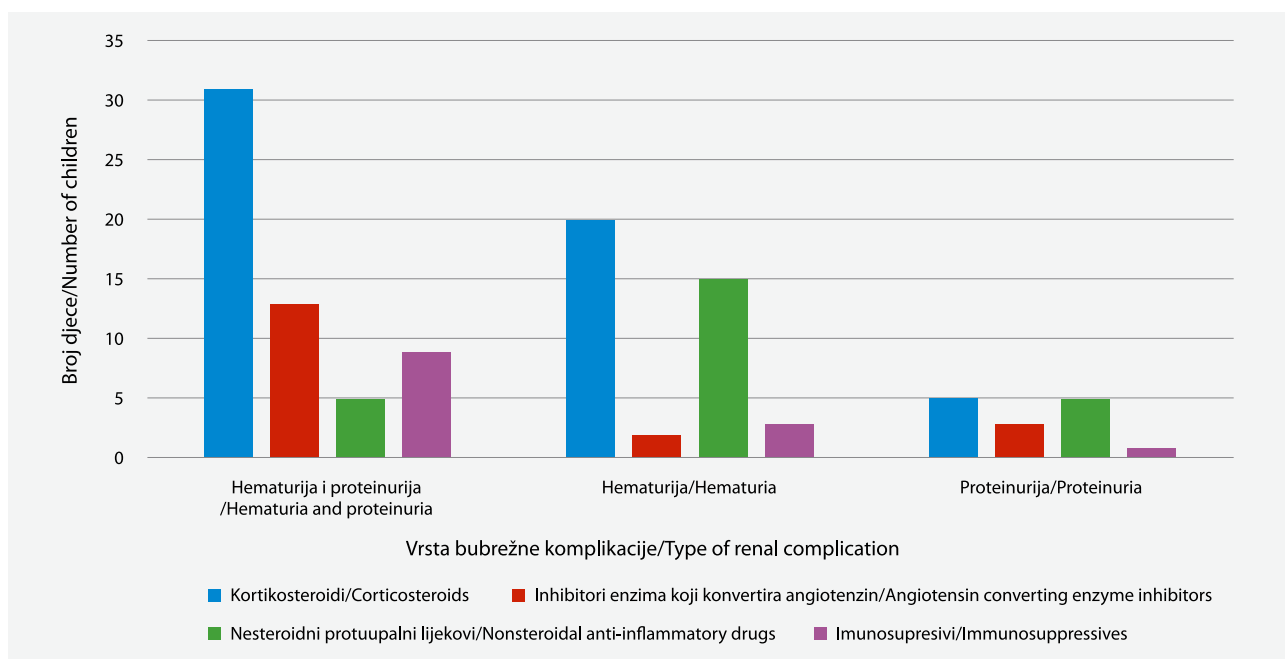
GRAPH 5. REPRESENTATION OF THE PROBABILITY OF NEPHRITIS DEVELOPMENT DEPENDING UPON AGE



TABLICA 2. ISHOD DJECE S HENOCH-SCHÖNLEINOVIM PURPURNIM NEFRITISOM PREMA MODIFICIRANOJ COUNAHANOVOJ KLASIFIKACIJI, OVISNO O HISTOLOŠKOJ KLASIFIKACIJI

TABLE 2. OUTCOME OF CHILDREN WITH HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA NEPHRITIS ACCORDING TO THE MODIFIED CLASSIFICATION OF COUNAHAN DEPENDING ON HISTOLOGICAL CLASSIFICATION

Histološka klasifikacija Henoch-Schönleinova purpurnog nefritisa/ Histological classification of Henoch-Schönlein purpura nephritis	Broj bolesnika svrstanih u skupinu A /Number of patients classified in group A	Broj bolesnika svrstanih u skupinu B /Number of patients classified in group B	Broj bolesnika svrstanih u skupinu C /Number of patients classified in group C	Broj bolesnika svrstanih u skupinu D /Number of patients classified in group D
Haasova, I. stupanj/Haas, class I	3	1	0	0
Haasova, II. stupanj/Haas, class II	4	4	0	0
Haasova, III. stupanj/Haas, class III	9	5	0	0
Haasova, IV. stupanj/Haas, class IV	1	0	0	0
Haasova, V. stupanj/Haas, class V	0	0	0	0
ISKDC-ova, I. stupanj/ISKDC, grade I	0	0	0	0
ISKDC-ova, II. stupanj/ISKDC, grade II	1	0	0	0
ISKDC-ova, III. stupanj/ISKDC, grade III	0	0	0	1
ISKDC-ova, IV. stupanj/ISKDC, grade IV	0	0	0	0
ISKDC-ova, V. stupanj/ISKDC, grade V	0	0	0	0
ISKDC-ova, VI. stupanj/ISKDC, grade VI	0	1	0	0
Oksfordska/Oxford score, M <sub>1</sub> , S <sub>0</sub> , E <sub>0</sub> , T <sub>0</sub>	2	1	0	0
Oksfordska/Oxford score, M <sub>1</sub> , S <sub>1</sub> , E <sub>0</sub> , T <sub>0</sub>	1	0	0	0

GRAFIKON 6. LIJEKOVI UPOTRIJEBLJENI PRI LIJEČENJU DJECE S HENOCH-SCHÖNLEINOVOM PURPUROM  
GRAPH 6. MEDICATIONS USED IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA

prema zastupljenosti bili su inhibitori enzima koji konvertira angiotenzin (ACEI), primijenjeni u 22,2% djece, dok je imunosupresivnim lijekovima (azatioprin, ciklofosfamid, mikofenolat mofetil i ciklosporin) liječeno 16% bolesnika.

Djeca s izoliranom hematurijom i izoliranom proteinurijom najčešće su liječena glukokortikoidima (55,6% bolesnika u obje skupine). U obje su skupine često upotrebljavani i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) (41,7% odnosno 55,6%), dok su u skupini s

istodobnom hematurijom i proteinurijom oni rabljeni tek u pojedinačnim slučajevima, no ne u liječenju nefritisa, nego artralgijski i općih simptoma. Trećina bolesnika s izoliranom proteinurijom liječena je ACEI-jem. Glukokortikoidi su također bili dominantna terapija u bolesnika s istodobnom proteinurijom i hematurijom (86,1%). Na drugom je mjestu ACEI (36,1%). Valja napomenuti da su u ovoj grupi bolesnika najčešće rabljeni imunosupresivi. Naime, 25% tih bolesnika liječeno je imunosupresivima i oni čine 69,2% bolesnika koji su liječeni tom vrstom lijekova. Taj je postotak mnogo manji u preostalim dvjema skupinama bolesnika. Tako je u skupini s izoliranom proteinurijom 11,1% bolesnika, a u skupini s izoliranom hematurijom 8,3% bolesnika primilo neki od imunosupresiva (grafikon 6.).

Svim bolesnicima liječenim imunosupresivnim lijekovima prethodno je učinjena biopsija bubrega, izuzevši jednog bolesnika vrlo lošeg općeg stanja u kojeg roditelji nisu dali suglasnost za biopsiju te je započela terapija azatioprinom *ex iuvantibus*.

Primjenom modificirane klasifikacije prema Couhananu,<sup>8</sup> tijekom 11-godišnjeg praćenja 80,3% djece imalo je uredan fizikalni status i nalaz urina ili tek mikrohematuriju, ali s urednom bubrežnom funkcijom, što ih je, sukladno klasifikaciji koju smo rabili, svrstalo u skupinu A i to je procijenjeno kao dobar ishod bolesti (tablica 1.). Ostatak bolesnika (18,5%) imao je proteinuriju manju od 1 g u 24-satnom urinu, što ih je svrstalo u skupinu B. Takav ishod bolesti također smo ocijenili dobrim. Zasad je samo jedan bolesnik (1,2%) u našem istraživanju imao loš ishod bolesti s razvojem bubrežnog zatajenja uz potrebu primjene dijalize (skupina D).

### Rasprava

U ovom smo retrospektivnom istraživanju analizirali bubrežne komplikacije u djece s HSP-om koja su liječena u dva velika hrvatska klinička bolnička centra u 11-godišnjem razdoblju. U usporedbi s literaturnim podacima prema kojima učestalost bubrežnih komplikacija u djece s HSP-om varira u rasponu od 20 do 40%, iz našeg je istraživanja razvidno da je i u našim centrima slična situacija.<sup>9,10</sup> Za konačnu prosudbu ipak je potrebno prikupiti podatke o djeci s HSP-om koja su liječena i u našim ostalim većim centrima, kako bi uzorak bio veći, a time i reprezentativniji, što ostaje jedan od budućih izazova.

Prateći epidemiološke značajke HSP-a, uočili smo veći broj oboljelih tijekom jesenskih i zimskih mjeseci. Poznato je da infekcije gornjega respiratornog trakta učestalo prethode pojavi HSP-a. Veća pojavnost HSP-a u hladnijim mjesecima bila bi u skladu s epidemiološkim kretanjem respiratornih infekcija koje učestalo prethode pojavi bolesti. U svojem istraživanju utvrdili smo da su *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus* najčešće izolirani uzročnici, što je u skladu s poznatom literaturom.<sup>1</sup>

Valja istaknuti da je uočena međuovisnost dobi pri postavljanju dijagnoze HSP-a i pojave bubrežne bolesti. U svojem istraživanju utvrdili smo da se vjerojatnost razvoja bubrežne bolesti povećava sa svakom godinom života oko 2,25% (grafikon 5.). Navedena međuovisnost uočena je i u prethodnim istraživanjima gdje se kao razgranična dob između skupina nižeg i višeg rizika navode 4, 6 i 8 godina života.<sup>11,12,13</sup>

HSPN glavni je uzrok morbiditeta i mortaliteta u djece s HSP-om, a time i najvažniji čimbenik u prognozi ovih bolesnika.<sup>14,15,16</sup> S obzirom na to da je biopsija bubrega obvezatna za potvrdu dijagnoze nefritisa, a u konačnoj predikciji ishoda bolesnika s HSPN-om važnu ulogu ima i patohistološka klasifikacija koja se rabi pri interpretaciji nalaza biopsije, potrebno je donijeti konsenzus oko toga kada učiniti biopsiju bubrega i na koji način analizirati dobiveni materijal. Naime, važno je istaknuti da još nije poznato koja od postojećih patohistoloških klasifikacija najbolje korelira s nepovoljnim ishodom bolesti.<sup>14</sup> Oksfordska klasifikacija posljednjih se godina sve učestalije rabi jer se, prema mišljenju dijela autora, pokazala boljom i preciznijom u predviđanju ishoda HSP-ova nefritisa i IgA-nefropatije.<sup>17</sup> Dok se Haasova klasifikacija i njoj slična ISKDC-ova klasifikacija većinom temelje na stanju glomerula, Oksfordska klasifikacija prognostičku značajnost gradi na više varijabla.<sup>17</sup> Čini se da bi najnovija klasifikacija, modificirana semikvantitativna kvalifikacija, mogla biti još senzitivnija u predviđanju ishoda djece s HSPN-om, no potrebno je provesti daljnja istraživanja na većem broju bolesnika.<sup>7</sup> U svojem smo istraživanju utvrdili da je najviše biopata bubrega analizirano prema Haasovoj klasifikaciji, odnosno gotovo tri četvrtine od ukupnog broja biopata, dok su se Oksfordska i ISKDC-ova klasifikacija rijetko rabile. Iako je broj bolesnika premalen za donošenje ozbiljnih zaključaka, nismo opazili da bolesnici s višim stupnjem histološke klasifikacije biopata bubrega imaju lošiji ishod bolesti. Mogući razlog za takvu pojavu, a što opisuju i drugi autori, jest primjena imunosupresiva koji mogu sniziti rizik od progresije bolesti.<sup>16</sup> Također je važno istaknuti da i drugi čimbenici, osim vrste primijenjene histološke klasifikacije i njezina stupnja, mogu utjecati na konačan ishod bolesti (npr., inicijalni simptomi, razina proteinurije, mogućnost da se pri biopsiji bubrega promaši područje bubrega s fokalnim polumjesecima itd.).<sup>16</sup>

Glede pitanja indikacije za biopsiju bubrega u HSP-u najviše nedvojbenosti ima u skupini bolesnika s izoliranom hematurijom te u onih s izoliranom proteinurijom koja nije nefrotskog ranga.<sup>18</sup> Iako izolirana hematurija bez proteinurije može biti i rani znak glomerulonefritisa, dio nefrologa ne preporučuje biopsiju bubrega jer ona ne mijenja liječenje i ishod u tih bolesnika. Drugi dio, pak, smatra da biopsija bubrega pridonosi

preciznijoj dijagnozi i prognozi.<sup>19</sup> U jednom istraživanju bioptiranih bubrega u bolesnika s izoliranom hematurijom dokazan je HSPN u njih 62%.<sup>19</sup> Prema preporukama naših pedijatrijskih nefrologa, bolesnike s izoliranom hematurijom opravdano je bioptirati. Biopat treba analizirati svjetlosnim, imunofluorescentnim i elektronskim mikroskopom.<sup>20</sup> Od 36 bolesnika s izoliranom hematurijom mi smo učinili biopsiju u njih 7 (19,4%) i u svih smo dobili patohistološku potvrdu nefritisa. Izolirana proteinurija nerijetko može perzistirati mjesecima, a među nefrolozima još nije usuglašeno treba li i kada raditi biopsiju bubrega.<sup>21,22</sup> Biopsija bubrega ipak će se redovito učiniti u djece kod koje izolirana proteinurija ne prolazi liječenjem glukokortikoidima.<sup>22,23</sup> U našem istraživanju bioptirano je četvero od ukupno devetero bolesnika (44,4%) s izoliranom proteinurijom te je u svih potvrđen nefritis. Iz istraživanja je razvidno da je najveći dio bioptiranih bolesnika (70,3%) bio upravo iz skupine s istodobnom hematurijom i proteinurijom, što je i očekivano, barem zbog dva razloga. Prvi proizlazi iz činjenice da su upravo u toj skupini najčešće upotrebljavani imunosupresivni lijekovi pri terapiji te je očito da je ta skupina bolesnika imala i težu kliničku sliku u odnosu prema dvjema prethodno navedenim skupinama. Drugi su razlog već spomenute dvojbe oko izvođenja biopsije u bolesnika koji imaju izoliranu hematuriju ili izoliranu proteinuriju u urinu. Tako smo biopsiju učinili u 26 bolesnika s istodobnom hematurijom i proteinurijom od njih 36 (72,2%).

Bolesnici s istodobno prisutnom hematurijom i proteinurijom većinom su liječeni glukokortikoidima. Međutim, u četvrtine bolesnika iz ove skupine takva terapija nije bila dostatna pri zaustavljanju progresije bubrežne bolesti te je bilo potrebno uvesti imunosupresive. Najčešći razlog za primjenu imunosupresiva bili su makrohaturija uz porast koncentracije serumskog kreatinina i 24-satna proteinurija nefrotskog ranga koja se nije uspjela smanjiti primjenom ACEI-ja i glukokortikoida. Slične rezultate o učestalosti primjene pojedinih skupina lijekova u bolesnika s HSP-om i HSPN-om pokazala je i nedavno provedena retrospektivna studija o vaskulitisima u dječjoj dobi u Klinici za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb.<sup>24</sup>

Od ukupno 13 bolesnika koji su liječeni imunosupresivima većina njih bila je klasificirana u III. stupanj prema Haasu. Ovaj stupanj, tj. fokalni proliferativni glomerulonefritis, prema podacima iz literature, ima sveukupni uspjeh izlječenja oko 75% nakon 5 godina, što je približno sukladno podacima o uspjehu liječenja proteinurije nefrotskog ranga.<sup>25</sup> U bolesnika s HSP-om kod kojih je učinjena biopsija bubrega zbog nefrotske proteinurije najčešći je nalaz fokalni proliferativni glomerulonefritis (što bi odgovaralo III. stupnju prema Haasu). Prognoza bolesnika s IV. i V. stupnjem još je

lošija, no tih je bolesnika ipak manje nego onih s III. stupnjem. U našem je istraživanju samo jedan bolesnik imao IV. stupanj nefritisa, no na kraju dobar ishod bolesti. Upravo su zato bolesnici s fokalnim proliferativnim HSPN-om terapijski izazov jer većina bolesnika s HSP-om koja ima proteinuriju nefrotskog ranga nakon biopsije bubrega ima potvrđenu upravo tu patohistološku dijagnozu, a njihova prognoza nije tako dobra kao u bolesnika koji su klasificirani u I. i II. stupanj niti tako loša kao u bolesnika s IV. i V. stupnjem.<sup>25</sup> Potrebne su, zbog toga, smjernice za liječenje tih bolesnika.

Djeca s izoliranom hematurijom i izoliranom proteinurijom većinom su liječena glukokortikoidima. Znaatan dio tih bolesnika primao je i NSAID-e, a razlog takvomu protuupalnom liječenju nije djelovanje na nefritis, već činjenica da ti bolesnici inače imaju češće i jače izražene artralgijske i opće upalne simptome na koje ti lijekovi dobro djeluju u usporedbi sa skupinom koja ima istodobnu hematuriju i proteinuriju.<sup>26</sup> U bolesnika s mikrohematurijom odnosno izoliranom proteinurijom koja nije nefrotskog ranga obično se ne nalazi teška bubrežna bolest pa glukokortikoidi mogu pokazati dobar učinak. Naime, istraživanja su pokazala da glukokortikoidi ne mogu prevenirati pojavu nefritisa.<sup>27</sup>

U bolesnika s HSPN-om ACEI se daje ponajprije onima s blažom proteinurijom (koja nije nefrotskog ranga) radi njezine redukcije, što ti lijekovi ostvaruju djelovanjem na intraglomerularnu dinamiku.<sup>28</sup> I naše je istraživanje pokazalo da je ta skupina lijekova bila druga prema zastupljenosti u skupini bolesnika s istodobnom hematurijom i proteinurijom odnosno u skupini s izoliranom proteinurijom.

Skrećemo pozornost na to da je potrebno pomnjivo procijeniti koje od bolesnika s istodobnom hematurijom i proteinurijom treba liječiti imunosupresivnim lijekovima. Ovu vrstu terapije ne treba odmah uvoditi kao glavnu metodu liječenja bubrežnih komplikacija, već uvijek treba procijeniti cjelokupnu kliničku sliku zajedno s laboratorijskim nalazima bolesnika s HSP-om. U našem istraživanju, primjerice, u skupini bolesnika s istodobnom proteinurijom i hematurijom, koji su također imali zahvaćene bubrege, u njih tri četvrtine proteinurija i hematurija uspješno su reducirane primjenom glukokortikoida u kombinaciji s ACEI-jem. S imunosupresivnom terapijom ne treba čekati u bolesnika s teškom bubrežnom komplikacijom i preostalim lošim kliničkim znakovima HSP-a, što preporučuju i brojni autori.<sup>29</sup>

Razvidno je da je pri provođenju istraživanja ograničavajući čimbenik bio i retrospektivni tip istraživanja. S obzirom na to da su ispitanici prikupljeni tijekom duljeg razdoblja, uočava se i varijacija u izboru liječenja ili pri donošenju odluke o provođenju biop-



sije, zbog varijacija u smjernicama svjetske literature, što se uzelo u obzir tijekom donošenja zaključaka.

### Zaključak

Iako je HSP u najvećeg broja bolesnika blaga i samoizlječiva bolest, u njih 20 do 40% mogu se razviti bubrežne komplikacije koje su glavni uzrok morbiditeta u tih bolesnika i najvažniji čimbenik za konačan ishod bolesti. Ovo istraživanje pokazalo je sličnu učestalost HSPN-a u usporedbi s drugim literaturnim podacima. Pri liječenju HSPN-a primjenjuje se niz lijekova, od ACEI-ja preko glukokortikoida sve do imunosupresivnih lijekova. Još nema usuglašanih i jednoznačnih stajališta u liječenju HSPN-a te se ono provodi na osnovi kliničke slike, laboratorijskih nalaza i prethodnog odgovora na terapiju, pri čemu treba uzeti u obzir i sve osobitosti svakoga pojedinog bolesnika. Budući da je biopsija bubrega iznimno važna za potvrdu dijagnoze nefritisa te da je za konačan ishod bolesnika s HSPN-om bitna patohistološka klasifikacija bubrežnih promjena, nužno je konstruirati smjernice s indikacijama za biopsiju bubrega te validirati postojeće patohistološke klasifikacije i utvrditi koja od njih najbolje korelira s ishodom bolesti.

### LITERATURA

1. *Trnka P.* Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health* 2013;49:995–1003.
2. *Ozen S, Pistorio A, Iusan SM i sur.* 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.
3. *Zaffanello M.* Henoch-Schönlein Purpura Nephritis in Childhood. U: *Prabhakar S (ur.)*. An Update on Glomerulopathies. Rijeka: IntechOpen; 2011, str. 210–30.
4. *Haas M.* IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. U: *Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (ur.)*. Pathology of the Kidney. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, str. 423–86.
5. *Haas M.* Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:829–42.
6. *Cattran DC, Coppo R, Cook HT i sur.* The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534–45.
7. *Koskela M, Ylinen E, Ukonmaanaho EM i sur.* The ISKDC classification and a new semiquantitative classification for predicting outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1201–9.
8. *Counahan R, Winterborn MH, White RH i sur.* Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *BMJ* 1977;2:11–4.
9. *Eleftheriou D, Batu ED, Ozen S, Brogan PA.* Vasculitis in children. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:94–103.
10. *Čulić S, Čukušić Ž, Saraga M i sur.* Schönlein-Henoch Syndrome in children and adolescents: epidemiologic data and coagulation disturbances. *Med Jad* 2012;42:59–64.
11. *Çakıcı EK, Gür G, Yazılıtaş F i sur.* A retrospective analysis of children with Henoch-Schönlein purpura and re-evaluation of renal pathologies using Oxford classification. *Clin Exp Nephrol* 2019. doi: 10.1007/s10157-019-01726-5. (u tisku.)
12. *Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y.* Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2002;16:196–201.
13. *Wang K, Sun X, Cao Y i sur.* Risk factors for renal involvement and severe kidney disease in 2731 Chinese children with Henoch-Schönlein purpura: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12520.
14. *Jelusic M, Sestan M, Cimaz R, Ozen S.* Different histological classifications for Henoch-Schönlein purpura nephritis: which one should be used? *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17 (1):10.
15. *Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C.* Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992;339:280–2.
16. *Davin JC, Coppo R.* Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:563–73.
17. *Roberts IS, Cook HT, Troyanov S i sur.* The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009;76:546–56.
18. *Bazina M, Glavina-Durdov M, Šćukanec-Špoljar M i sur.* Epidemiology of renal disease in children in the region of Southern Croatia: A 10-year review of regional renal biopsy databases. *Med Sci Monit* 2007;13:CR172–6.
19. *Hoshino Y, Kaga T, Abe Y.* Renal biopsy findings and clinical indicators of patients with hematuria without overt proteinuria. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:918–24.
20. *Batinić D, Šćukanec-Špoljar M, Milošević D, Nižić L, Vrljićak K, Matković M.* Renal biopsy in children with isolated microhematuria. *Acta Med Croat* 2002;56:163–6.
21. *Zhihong L, Junfeng S, Aimin L, Jianhua M, Yonghui X.* Does criterion of renal biopsy in asymptomatic isolated proteinuria children has already been identified? *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10:1977–83.
22. *Hama T, Nakanishi K, Shima Y i sur.* Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3186–90.
23. *Narchi H.* Assessment and management of non-nephrotic range proteinuria in children. *Sri Lanka J Child Health* 2008; 37:85–92.
24. *Jelušić M, Kostić L, Frković M, Davidović M, Malčić I.* Vasculitis u dječjoj dobi: retrospektivna studija u razdoblju od 2002. do 2012. godine u Klinici za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. *Reumatizam* 2015;62:6–10.
25. *Xia Y, Mao J, Chen Y i sur.* Clinical outcomes in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis grade IIIa or IIIb. *Pediatr Nephro* 2011;26:1083–8.
26. *Huber AM, King J, McLaine P, Klassen T, Pothos M.* A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein Purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Med* 2004;2:7.
27. *Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M.* Therapy for children with Henoch-Schönlein Purpura nephritis: a systematic review. *Sci World J* 2007;7:20–30.
28. *Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC.* Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD005128.
29. *Altugan FS, Ozen S, Aktay-Ayaz N i sur.* Treatment of severe Henoch-Schönlein nephritis: justifying more immunosuppression. *Turk J Pediatr* 2009;51:551–5.